

Aus dem Institut für Arbeitsphysiologie und
Rehabilitationsforschung der Universität Marburg/L.
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hildebrandt

**VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN ZEITVERLAUF DER ERYTHROPOETISCHEN
REAKTION NACH ADERLASS UND HÖHENEXPOSITION**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg/L.

vorgelegt von
Christoph Nunhöfer
aus Nürnberg

Marburg 1975

Aus dem Institut für Arbeitsphysiologie und
Rehabilitationsforschung der Universität Marburg/L.

Direktor: Prof. Dr. med. G. Hildebrandt

Vergleichende Untersuchungen
über den Zeitverlauf der erythropoetischen Reaktion
nach Aderlaß und Höhenexposition

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg/L.

vorgelegt von
Christoph Nunhöfer
aus Nürnberg

Marburg 1975

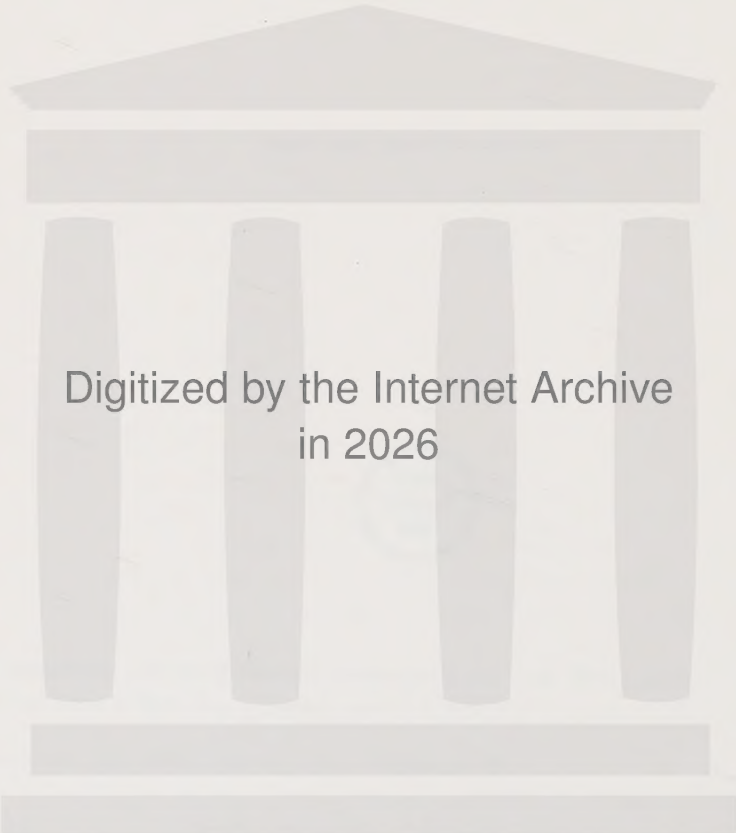


Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-
Universität Marburg / Lahn, am 6.5.1975

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent:	Prof. Dr. med. G. Hildebrandt
Correferent:	Prof. Dr. med. K.H. Müller

Meinen Eltern zum Dank



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552302_0027

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	1
II. <u>Methodik</u>	4
1. Allgemeine Übersicht	4
2. Versuchspersonen	4
3. Untersuchungsanordnung	5
4. Auswertung und statistische Methodik	7
III. <u>Ergebnisse</u>	10
1. Die erythropoetische Reaktion nach Aderlaß	10
a. Mittlerer Verlauf von Retikulozyten und Hämoglobingehalt	10
b. Periodische Komponenten des Reaktions- verlaufs	12
aa) Verteilung der Maxima und Minima	12
bb) Periodendauern	19
2. Die erythropoetische Reaktion bei Höheng Aufent- halten (1200 m) verschiedener Dauer	25
a. Mittlerer Verlauf der Retikulozytenzahl	25
b. Periodische Komponenten des Reaktions- verlaufs	29
aa) Verteilung der Maxima und Minima	29
bb) Periodendauern	32
3. Einfluß der vegetativen Ausgangslage auf den Verlauf der erythropoetischen Reaktion nach Aderlaß	34
IV. <u>Diskussion</u>	43
1. Zur Methodik	43
a. Die Retikulozytenzahl im peripheren Blut als Gradmesser der Erythropoese	43
b. Zählung der Retikulozyten	47
c. Störfaktoren der Untersuchungsreihen	53
2. Zu den Ergebnissen	58
a. Die Steigerung der Erythropoese nach Aderlaß und Höhenexposition	58
aa) Blutverlust	58

	Seite
bb) Höhenexposition	59
b. Zur Reaktionsperiodik des erythropoetischen Systems	61
c. Vergleich des Reaktionsablaufs nach Aderlaß und Höhenreiz	67
d. Regelung der Erythropoese und reaktive Periodik	72
e. Individuelle Reaktionsweise und vegetative Ausgangslage	79
f. Schlußfolgerungen und Ausblick	83
V. <u>Zusammenfassung</u>	86
VI. <u>Literaturverzeichnis</u>	89

I. Einleitung

Abwehr und Kompensation aller Reizwirkungen erfolgen durch den Organismus stets in Form phasisch-periodischer Reaktionen. Dabei geht eine erste sympathikotone Reaktionsphase in eine überwiegend parasympathikotone Erholungsphase über. Diesen Vorgang der unspezifischen Abwehr bezeichnete HOFF (1930, 1957) als "vegetative Gesamtumschaltung" (vgl. auch SIEDECK 1951; SELYE 1953; BRÜCK 1969 u.a.). Diese schon durch Einzelreize auslösbare, auch mehrphasisch gedämpft ausklingende Reaktion (vgl. auch WACHOLDER u. BECKMANN 1953) betrifft zunächst rein funktionelle Schwankungen des vegetativ-nervösen Tonus (vgl. HILDEBRANDT 1962a S. 784), und die Periodendauern liegen hierbei im Bereich weniger Stunden.

Bei langfristig kontinuierlicher oder iterativer Reizbelastung, z. B. während einer Kurbehandlung, aber auch bei somatischen und psychiatrischen Krankheiten (Lit.-Übersicht s. HILDEBRANDT 1968; vgl. auch RICHTER 1960) treten sogenannte Makroperioden (DÉREK 1956) auf, die an zahlreichen vegetativen Funktionsgrößen nachweisbar sind. Ihr Umfang läßt die Vermutung zu, daß auch trophisch-morphologische Prozesse mitbeteiligt sind, die stabilere Veränderungen hinterlassen. Nach bisherigen Erfahrungen werden hierbei Periodendauern von sechs bis zehn Tagen, insbesondere aber eine etwa siebentägige (Circaseptan-Periodik: HALBERG et al. 1965) und deren Vielfache: 14, 21 und 28 Tage bevorzugt (vgl. auch SCHIATZ 1904; RIEBOLD 1942; TIETZE 1953 u.a.). Sowohl die kurzfristigen funktionellen Schwankungen als auch die Makroperioden lassen sich unter den Begriff der reaktiven Periodik zusammenfassen, den HILDEBRANDT (1962a, b, 1968) zur Abgrenzung gegenüber den Spontanschwankungen geprägt hat.

Daß gerade auch die trophischen Prozesse nach entsprechenden Reizen in sehr konstanten Perioden dieser Größenordnung über viele Wochen hin verfolgt werden können, ergaben die

tierexperimentellen Versuche von HÜBNER (1967, 1969). Das kompensatorische und regeneratorsche Wachstum verschiedener Organe und Gewebe der Ratte zeigte schmalbasige Gipfel der DNS-Synthese mit siebentägiger Periodizität. Für diese langfristig-reaktiven Wachstumsrhythmen belegte HÜBNER (1969) eine zellunabhängige übergeordnete Regulation. Diese Versuche können als Bestätigung dafür angesehen werden, daß die periodischen Änderungen vegetativer Größen, wie sie bei langfristiger Reizbelastung, z.B. im Kurverlauf oder bei bestimmten Krankheiten, angeregt werden, im Zusammenhang mit der Regulation trophisch-plastischer Prozesse des Organismus stehen. Es schien uns daher von besonderer Wichtigkeit, auch für den Menschen ein zeitliches Ordnungsgefüge dieser Größenordnung für regeneratorsche und kompensatorische Prozesse direkt nachzuweisen.

Als Gewebe bzw. Zellsystem, das bei gesunden Versuchspersonen eine experimentelle Reduktion bzw. auch eine funktionelle Belastung zur Anregung eines regeneratorschen bzw. kompensatorschen Wachstums erlaubt, kam in erster Linie das erythropoetische System in Frage. Dieses hat in den Retikulozyten des peripheren Blutes einen gut zugänglichen Spiegel seiner Aktivität, der zwar gegenüber der Zellteilungsphase eine zeitliche Verzögerung enthält, aber den Vorteil bietet, daß mit hinreichender Beobachtungsdichte untersucht werden kann.

Über mehrtägige Spontanschwankungen der Erythropoese des Menschen hatten bereits LANGENDORFF u. REISNER (1936) sowie SCHENG (1940) berichtet. Von REIMANN (1971) wurden bei Blutkrankheiten Periodendauern von zumeist 21 und 28 Tagen beschrieben. Systematische Untersuchungen des periodischen Verhaltens der Erythropoese beim Menschen nach Reizbelastung liegen allerdings noch nicht vor, wenn auch SCHULTE-WISSERMANN et al. (1969) auf einen periodischen Verlauf der Retikulozytenzahl mit gedämpfter Amplitude nach einem Höhenübergang von 280 auf 1.000 m über N.N. hingewiesen haben.

Auch sind im Tierexperiment, für die Untersucher zunächst unerwartet, z.B. nach Knochenmarksbestrahlung (Lit.-Übersicht s. HULSE 1963) oder künstlich erzeugter hämolytischer Anämie (ORR et al. 1968), periodische Schwankungen der Erythropoese gefunden worden.

Als spezifischen Reiz für die Untersuchung des regeneratorschen Wachstums beim Menschen wählten wir den Aderlaß, für ein kompensatorisches Wachstum den Aufenthalt in mittleren Höhen. Bei der Untersuchung der periodischen Vorgänge mußte überdies besonders auf individuelle Unterschiede geachtet werden, nachdem aus anderen Untersuchungen (HILDEBRANDT 1953, 1955, 1963, 1968; ENGEL et al. 1963; GOEBEL 1971; BAIER et al. 1974 u.a.) bekannt war, daß die Circaseptan-Periodik reaktiver Abläufe in Abhängigkeit von der vegetativen Ausgangslage hinsichtlich Periodendauer und Dämpfungscharakteristik systematische Veränderungen zeigen kann.

II. Methodik

1. Allgemeine Übersicht

Während der Monate Mai bis August 1971 wurde bei insgesamt 9 gesunden Versuchspersonen vor und nach einer Blutspende von 500 ml (etwa 10 % des Blutvolumens), der Verlauf der erythro poetischen Reaktion durch tägliche Messungen von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt über insgesamt 6 Wochen verfolgt (Versuchsreihe A).

Zum Vergleich wurde der Verlauf der Retikulozytenzahl von jeweils sechs Probanden bei ein-, zwei-, drei- und vierwöchigen Höhengaufenthalten in 1.200 m ü. N.N. herangezogen. Dieses Material stand aus Untersuchungen des Instituts, die in den Jahren 1971-1973 durchgeführt wurden, zur Verfügung. Es wurde in entsprechender Weise ausgewertet. Diese Untersuchungen werden im Folgenden als Versuchsreihen H₁₋₄ bezeichnet, wobei H₄ für den 1971 durchgeführten 4-wöchigen, H₃ für den 1972 durchgeführten 3-wöchigen, H₂ für den 1973 durchgeführten 2-wöchigen und schließlich H₁ für den ebenfalls 1973 durchgeführten 1-wöchigen Höhengaufenthalt steht. (Vgl. Tabelle 1)

2. Versuchspersonen

Bei den Versuchspersonen der Versuchsreihe A handelte es sich um neun gesunde männliche Studenten im Alter von 20 bis 30 Jahren, die sich freiwillig zur Verfügung stellten. Fünf von ihnen spendeten erstmals Blut, die anderen vier hatten bereits ein oder mehrere Male Blut gespendet, jedoch in größeren Abständen. Die letzte Spende lag mindestens 4 Monate zurück. Die Routineuntersuchung im Bluttransfusionsdienst ergab keine pathologischen Befunde.

Bei den Versuchspersonen der Versuchsreihen H₁₋₄ handelte es sich um jeweils sechs Angehörige des Instituts für Arbeitsphysiologie und Rehabilitationsforschung der Universität Marburg / Lahn, beiderlei Geschlechts, im Alter von

20 bis 50 Jahren. Einige der Probanden nahmen an mehreren Höhengaufenthalten teil, wie aus Tabelle 1 hervorgeht.

3. Untersuchungsanordnung

In Versuchsreihe A wurde der Aderlaß von 500 ml im Rahmen einer regulären Blutspende im Bluttransfusionsdienst und Blutgerinnungslaboratorium der Universität Marburg / Lahn (Leiter: Prof. Dr. K. Müller) vorgenommen. Die Versuchspersonen wurden angehalten, einen möglichst gleichbleibenden Tagesablauf einzuhalten und auch eine regelmäßige Ernährung durchzuführen. Die Blutspender erhielten keinerlei eisenhaltige Präparate, wie das sonst nach Blutspenden üblich ist.

Die Voruntersuchungen erstreckten sich über eine Woche. Während weiterer fünf Wochen wurde dann der Verlauf der Regeneration beobachtet. Die Blutentnahmen erfolgten aus dem Ohrläppchen, und zwar während der ganzen Untersuchungszeit täglich zwischen 17 und 18 Uhr.

Die Retikulozyten wurden mit einer 1 %igen Brillantkresylblaulösung in physiologischer Kochsalzlösung gefärbt, die im Verhältnis 1 : 1 mit einer 3,8 %igen Natriumcitratlösung versetzt war. In einem geschlossenen Reaktionsgefäß wurden jeweils 0,05 ml Blut mit der selben Menge Lösung versetzt und für eine halbe bis eine Stunde gefärbt. Danach wurde ein Ausstrich mit einfacher Lufttrocknung angefertigt. Der Hämoglobingehalt wurde photometrisch (Hämoglobincyanid-Methode) bestimmt. Als Photometer diente ein Gerät der Fa. Eppendorf.

In den Versuchsreihen H₁₋₄ waren die Blutentnahmen zur Retikulozytenzählung täglich morgens zwischen 7 und 9 Uhr vorgenommen worden. Die Färbung erfolgte nach derselben, oben beschriebenen Methode. Bestimmungen des Hämoglobingehaltes wurden dagegen nicht durchgeführt.

Die Voruntersuchungen in Marburg (200 m ü. N.N.) erstreckten sich über 14 Tage. Außerdem wurden nach Rückkehr vom Höhen-

Vers.reihe H ₁ 1 Woche 1973	Vers.reihe H ₂ 2 Wochen 1973	Vers.reihe H ₃ 3 Wochen 1972	Vers.reihe H ₄ 4 Wochen 1971
Vp ♀, ♂ Alter	Vp ♀, ♂ Alter	Vp ♀, ♂ Alter	Vp ♀, ♂ Alter
Ge. ♂ (27)	<u>En.</u> ♂ (36)	<u>En.</u> ♂ (35)	<u>En.</u> ♂ (34)
Ri. ♂ (38)	<u>Hi.</u> ♂ (49)	<u>Hi.</u> ♂ (48)	<u>Hi.</u> ♂ (47)
Ar. ♀ (24)	<u>Sn.</u> ♂ (34)	<u>Sn.</u> ♂ (33)	<u>Sn.</u> ♂ (32)
Be. ♀ (27)	<u>Go.</u> ♀ (29)	<u>Go.</u> ♀ (28)	<u>Go.</u> ♀ (27)
Me. ♀ (23)	Ke. ♂ (33)	<u>Sw.</u> ♂ (28)	<u>Sw.</u> ♂ (27)
Üb. ♀ (24)	Kn. ♂ (25)	He. ♂ (29)	Da. ♀ (29)

Tabelle 1: Zusammenstellung der Teilnehmer an den Versuchsreihen H₁₋₄ in 1200 m. (Vp = Versuchsperson; ♀, ♂ = Geschlecht; (..) = jeweiliges Alter der Versuchsperson in ganzen Jahren.) Die Versuchspersonen, die an mehreren Versuchsreihen teilgenommen haben, sind durch Unterstreichung hervorgehoben.

aufenthalt tägliche Nachuntersuchungen über mehrere Wochen hin durchgeführt.

Die Höhenaufenthalte fanden während der Monate Februar bis April statt und waren infolge der von Jahr zu Jahr wechselnden Schneeverhältnisse mit unterschiedlich starker körperlicher Belastung durch Wintersport (Skilauf) verbunden. Während der Versuchsreihen H₂ und H₄ waren die Belastungen am gleichmäßigsten, die Probanden liefen täglich mindestens 4 Stunden Ski. Bei den beiden anderen Versuchsreihen waren die Belastungen dagegen recht ungleichmäßig.

4. Auswertung und statistische Methodik

Die Retikulozytenzahl wurde bei 1000-facher Vergrößerung pro mindestens 5.000 Erythrozyten bestimmt. Aufgrund der Ergebnisse entsprechender methodischer Voruntersuchungen (vgl. Abschnitt IV. 1. b.) wurden die Erythrozyten dabei nur in jedem 5. Gesichtsfeld ausgezählt. In den jeweils dazwischenliegenden vier Gesichtsfeldern wurden nur die Retikulozyten gezählt, während die Zahl der Erythrozyten unter besonderer Beachtung einer gleichbleibenden Ausstrichdichte als konstant angenommen wurde. Unreife Retikulozytenformen wurden als einheitliche Gruppe auch gesondert ausgewertet (Stadium I, II, III nach HEILMEYER u. WESTHÄUSER 1932).

Mittelwerte wurden arithmetisch bestimmt:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (1)$$

Die Kurvenglättungen zur besseren Beurteilung der Periodendauern wurden als einmalige übergreifende Dreier- oder Siebenermittlung in üblicher Weise durchgeführt:

Gleitendes Dreiermittel:

$$\bar{x}_{n3} = \frac{\sum_{i=n-1}^{n+1} x_i}{3} \quad (2)$$

(n = 2., 3., ..., vorletzter Untersuchungstag)

Gleitendes Siebenermittel:

$$\bar{x}_{n7} = \frac{\sum_{i=n-3}^{n+3} (x_i)}{7} \quad (3)$$

($n = 4., 5., \dots, 4.$ letzter Untersuchungstag)

Die Streuung (σ), der mittlere Fehler des Mittelwertes (σ_M) sowie der Variabilitätskoeffizient (VC) errechneten sich nach folgenden Formeln:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (4)$$

$$\sigma_M = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad (5)$$

$$VC = \frac{\sigma}{\bar{x}} \cdot 100 \quad (6)$$

Zur Signifikanzprüfung von Differenzen verwendeten wir den t-Test, wobei die Signifikanzgrenzen der STUDENT-Verteilung zugrundegelegt wurden (DOCUMENTA GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen 1960).

Für den Korrelationskoeffizienten (r) gilt folgende Formel:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (7)$$

Der orthogonale Regressionskoeffizient (a) und die entsprechende Regressionskonstante (b) errechneten sich nach den Formeln:

$$a = \frac{\sum x_i y_i - \bar{y} \sum x_i}{\sum x_i^2 - \bar{x} \sum x_i} \quad (8)$$

$$b = \bar{y} - a \bar{x} \quad (9)$$

Für die Berechnung der Inhomogenität, bzw. Absicherung der Häufung der Maxima bzw. Minima in bestimmter Phasenlage für verschiedene Periodendauern verwendeten wir den Chi-Quadrat-Test. Die Berechnung der Prüfgröße χ^2 erfolgte nach der Formel:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(b_i - e_i)^2}{e_i}$$

wobei b die beobachtete Häufigkeit und e die erwartete mittlere Häufigkeit je Klasse (Phasenpunkt) bedeutet. (Vgl. SACHS 1972).

Für sämtliche statistische Berechnungen wurde eine fest programmierte elektronische Rechenmaschine (SIGMATRON, Hersteller: Diehl-Rechensysteme, Nürnberg) benutzt.

III. Ergebnisse

1. Die erythropoetische Reaktion nach Aderlaß

a. Mittlerer Verlauf von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt

Abb. 1 zeigt den mittleren Verlauf der Retikulozytenzahl (obere Kurve) sowie des Hämoglobingehaltes (untere Kurve) im Kapillarblut der neun Probanden, die sich nach einwöchiger täglicher Vorbeobachtung einem Aderlaß von 500 ml Blut unterzogen hatten. Während die Retikulozytenzahl in der Vorbeobachtungszeit nur unsignifikante Schwankungen um das mittlere Ausgangsniveau (= 100 %) zeigt, beginnt sie schon am 2. Tag nach der Blutspende anzusteigen. Dieser fortschreitende und zunehmend steiler werdende Anstieg wird bereits am 3. Tage statistisch signifikant ($p < 0,05$) und erreicht am 6. und 7. Tag nach der Blutspende ein absolutes Maximum von mehr als 200 % des Ausgangswertes, von dem aus die Werte in nur wenig regelhaft erscheinenden Schwankungen nach Art einer Exponentialkurve, zunächst steil und dann immer flacher werdend, sich wieder dem Ausgangsniveau annähern. Dieses wird aber bis zum Ende der 35 Tage umfassenden Beobachtungszeit noch nicht wieder erreicht.

Auch die Verlaufsdarstellung des Hämoglobingehaltes in der unteren Kurve der Abb. 1 wurde auf das mittlere Ausgangsniveau der Vorbeobachtungszeit bezogen. Der Hämoglobingehalt ist bereits am Tage der Blutspende, um etwa 4 % abgesunken. Infolge der sich einstellenden Hydraemie durch Einstrom von Gewebsflüssigkeit (HEILMEYER 1970) sinkt der Hämoglobingehalt bis zum folgenden Tag um weitere 4 % signifikant ab. Von dem hier bereits erreichten Tiefpunkt beginnt der Wiederanstieg, der einerseits wiederum im großen und ganzen einen exponentiellen Verlauf nimmt, andererseits aber deutlich von einer mehr oder weniger regelmäßigen, etwa siebentägigen Periodik überlagert erscheint,

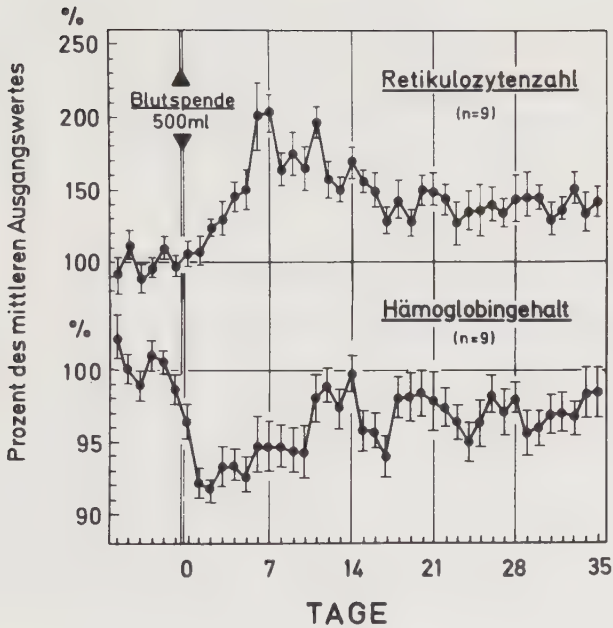


Abb. 1: Mittlerer Verlauf von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt von neun gesunden Probanden vor und nach Aderlaß von 500 ml. Ordinaten in Prozent der mittleren Ausgangswerte. Die Klammern bezeichnen den Bereich des mittleren Fehlers der Mittelwerte

die Maxima im Bereich des 6., 13., 20. und 27. Verlaufstages hervorruft. Die Wellenamplituden sind allerdings nur vorübergehend statistisch signifikant. Dabei entspricht der frühe Beginn des Wiederanstiegs des Hämoglobingehaltes zeitlich recht genau dem Beginn der Zunahme der Retikulozytenzahl. Es verbleibt auch nach fünf Wochen Beobachtungszeit eine Restabweichung von etwa - 2 %, die gut der gleichzeitig erhöht bleibenden Retikulozytenzahl entspricht.

b. Periodische Komponenten des Reaktionsverlaufs

aa) Verteilung der Maxima und Minima

Bei Betrachtung der individuellen Retikulozyten- und Hämoglobinwerte fanden sich gehäuft charakteristisch erscheinende, periodisch wellenförmige Verlaufsformen. Bei eingehenderer Betrachtung erschien es uns sinnvoll, die hinsichtlich der Wellengröße (Amplitude und Periodendauer) offensichtlich verschiedenen Anteile der Kurven auch getrennt zu analysieren. Um die entsprechenden Voraussetzungen für die getrennte Auswertung zu schaffen, wendeten wir folgendes Verfahren an:

Zunächst wurden die individuellen Verlaufskurven durch einmalige übergreifende Dreier-Mittelung geglättet, um besonders die kürzerwelligen Überlagerungen in Erscheinung treten zu lassen. In einem zweiten Auswertungsgang wurden diese Anteile dagegen durch eine übergreifende Siebener-Mittelung möglichst ausgeglichen, um die längerwelligen Anteile hervortreten zu lassen und besser auswerten zu können.

Abb. 2 zeigt zunächst die individuellen Verlaufskurven der Retikulozytenzahl nach Aderlaß in der durch einmalige übergreifende Dreiermittelung geglätteten Form. Zur weiteren Auswertung der Wellenanteile wurden sämtliche Maxima und Minima markiert, wobei naturgemäß einige Unsicherheiten in Kauf genommen werden mußten.

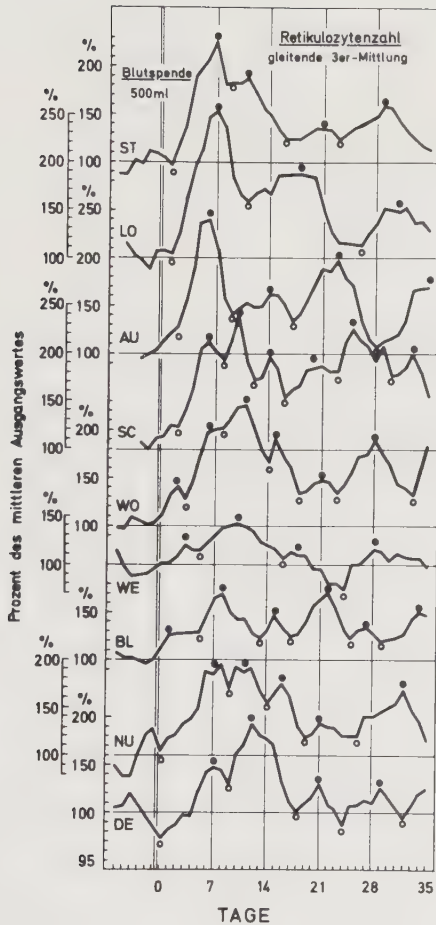


Abb. 2: Individuelle Verläufe der Retikulozytenzahl von neun Probanden vor und nach Aderlaß von 500 ml. Die Kurven wurden durch übergreifende Dreiermittlung einmal geglättet. Die ausgefüllten Kreise bezeichnen die zur weiteren Auswertung benutzten Maxima, die offenen Kreise die Minima.

In Abb. 3 sind die in gleicher Weise vorbereiteten individuellen Verlaufskurven des Hämoglobingehaltes von den neun Probanden nach Aderlaß zusammengestellt und bezüglich der zeitlichen Lage aller Maxima und Minima markiert.

Die Ergebnisse der weiteren Auswertung sind in Abb. 4 für den Verlauf von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt gemeinsam dargestellt, und zwar in Form einer zeitlichen Häufigkeitsverteilung der in den Abbildungen 2 und 3 markierten Maxima und Minima.

Trotz relativ großer Variabilität dominiert in beiden Häufigkeitsverteilungen eine etwa siebentägige Periodik mit Maxima im Bereich des 7., 14., 21. und 28. Tages, doch lassen sich auch kürzerwellige Anteile in manchen Kurvenabschnitten abgrenzen, besonders im Bereich der zweiten und dritten Woche.

Zur genaueren statistischen Beurteilung der dominierenden Periodendauer wurden die Häufigkeitsverläufe der Maxima und Minima jeweils in Perioden untereinandergerichtet und deren mittlerer Verlauf errechnet. Diese Prüfung wurde für fünf-, sechs-, sieben-, acht- und neun-tägige Perioden durchgeführt.

Wie Abb. 5 (links) an den Ergebnissen für die Maxima- und Minimahäufigkeitsverläufe der Retikulozytenzahlen zeigt, ergaben sich für die mittleren Häufigkeitsschwankungen der Maxima und Minima bei sieben- und acht-tägiger Periodenbildung die größten Amplituden. Bei Prüfung mit dem Chi-Quadrat Test ließ sich allerdings nur die sieben-tägige Periodik für den Minimahäufigkeitsverlauf statistisch sicherstellen. (Vgl. die Zusammenstellung der χ^2 - Werte in Tabelle 2). Die Ergebnisse für die entsprechende Prüfung der Häufigkeitsverläufe von Maxima und Minima in den Hämoglobinwertkurven zeigt Abb. 5 (rechts). Auch hier ergeben sich für die sieben- und acht-tägigen Perioden die

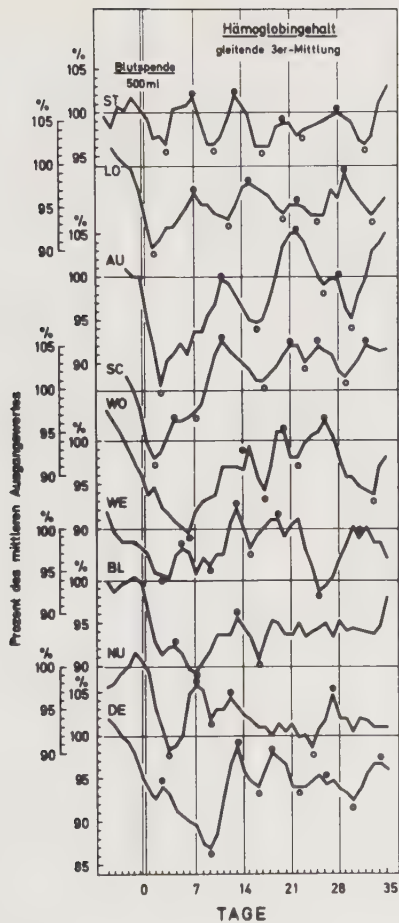


Abb. 3: Individuelle Verläufe des Hämoglobingehaltes von neun Probanden vor und nach Aderlaß von 500 ml. Die Kurven wurden durch übergreifende Dreiermittlung einmal geglättet. Die ausgefüllten Kreise bezeichnen die zur weiteren Auswertung benutzten Maxima, die offenen Kreise die Minima.

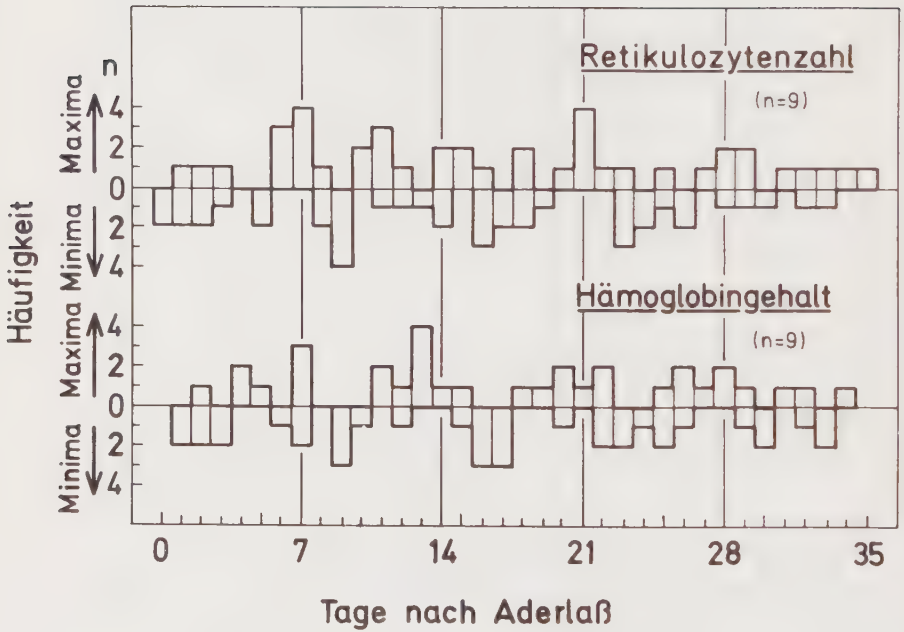


Abb. 4: Zeitliche Häufigkeitsverteilung der Maxima (nach oben aufgetragen) und der Minima (nach unten aufgetragen) in den individuellen Verläufen von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt gemäß Abb. 2 und 3.

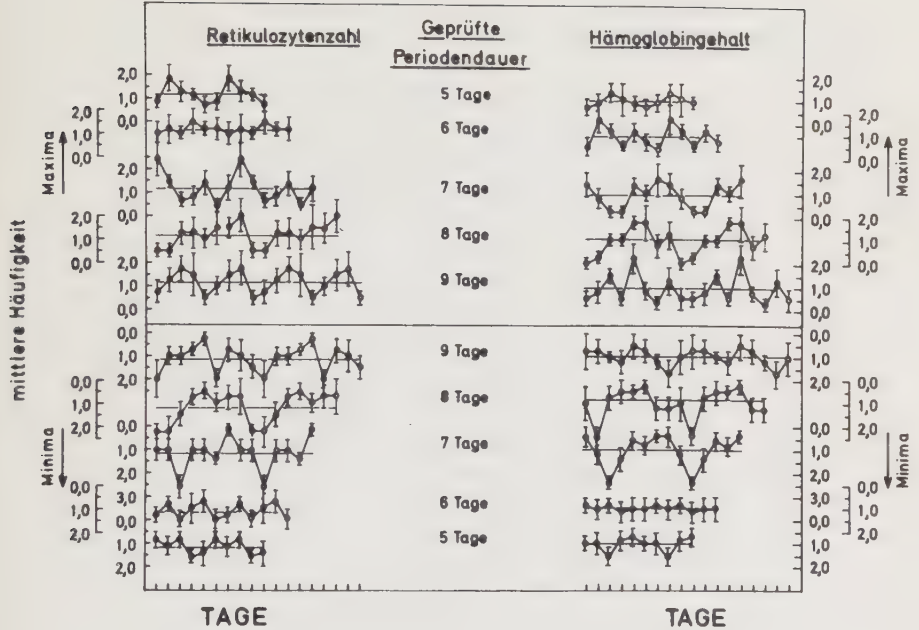


Abb. 5: Mittlere Häufigkeitsverläufe der periodisch summierten Maxima (oberer Abb.teil, nach oben aufgetragen) und Minima (unterer Abb.teil, nach unten aufgetragen) von Retikulozytenzahl (links) und Hämoglobingehalt (rechts) für fünf, sechs, sieben, acht und neun Tage Periodendauer. Die mittlere Erwartungshäufigkeit ist jeweils durch eine Horizontale dargestellt. Die Klammern bezeichnen den Bereich des mittleren Fehlers der Mittelwerte.

Periodendauernanalyse:

geprüfte Periodendauern (Tage)	RET IKULO ZY TEN ZAH L			
	Maxima		Minima	
	Chi ² -	p-Werte	Chi ² -	p-Werte
	5	4,73	p < 0,40	2,54 p < 0,70
	6	0,83	p < 0,97	3,34 p < 0,70
	H Ä M O G L O B I N G E H A L T			
	Maxima		Minima	
	Chi ² -	p-Werte	Chi ² -	p-Werte
	7	11,40	p < 0,10	<u>13,47</u> <u>p < 0,05</u>
	8	6,20	p < 0,60	12,51 p < 0,10
	Maxima		Minima	
	Chi ² -	p-Werte	Chi ² -	p-Werte
	9	6,86	p < 0,60	9,68 p < 0,30
	5	1,38	p < 0,90	2,90 p < 0,60
	Maxima		Minima	
	Chi ² -	p-Werte	Chi ² -	p-Werte
	6	8,28	p < 0,20	1,01 p < 0,97
	7	10,49	p < 0,20	<u>14,95</u> <u>p < 0,03</u>
	Maxima		Minima	
	Chi ² -	p-Werte	Chi ² -	p-Werte
	8	11,56	p < 0,20	13,27 p < 0,10
	9	14,04	p < 0,10	4,50 p < 0,90

Tabelle 2: Zusammenstellung der Chi²- und p-Werte aus der Periodendauernanalyse der zeitlichen Häufigkeitsverteilung der Maxima und Minima in den individuellen Verläufen von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt nach 500 ml Aderlaß. Vgl. dazu Abb. 5 (weitere Einzelheiten s. im Text).

größten Amplituden, wobei allerdings mit dem Chi-Quadrat Test nur die sieben-tägige Periodik der mittleren Minima-Verteilung statistisch befriedigend gesichert werden konnte ($p < 0,03$). Ein Vergleich der Phasenlage der sieben-tägigen Periodik für beide Meßgrößen ergibt eine recht gute Übereinstimmung.

Zur Auswertung längerer Perioden zeigen Abb. 6 und 7 die individuellen Verlaufskurven von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt nach Aderlaß nach Durchführung einer übergreifenden Siebenerglättung mit der Markierung der danach abgrenzbaren Maxima und Minima. Die entsprechenden zeitlichen Häufigkeitsverteilungen der Maxima und Minima sind in Abb. 8 zusammengestellt. Für die Verteilung der Extremwerte der Retikulozyten (obere Reihe) finden sich gewisse Entsprechungen zu der Verteilung der kürzerwelligen Maxima und Minima (vgl. Abb. 4). Auch hier treten im Bereich des 7., (21.) und 28. Verlaufstages Maxima-Häufungen auf. Es fehlt jedoch eine entsprechende Häufung im Bereich des 14. Tages. Außerdem liegen die Häufungen jeweils etwas später. Für die Extremwerte des Hämoglobingehaltes erscheint der Häufigkeitsverlauf ziemlich uncharakteristisch. Eine nähere statistische Prüfung, die analog dem Vorgehen in Abb. 5 durchgeführt wurde, erbrachte für die längerwelligen Maxima und Minima wegen der geringen Häufigkeit keine sicheren Ergebnisse.

Insgesamt ergibt also die Prüfung der Maxima- und Minima-Verteilung Anhalte auf das Überwiegen einer periodischen Komponente mit einer Periodendauer im Bereich von etwa sieben Tagen (sog. Circaseptan-Periodik, vgl. HALBERG 1965), deren erstes Maximum bei beiden Funktionsgrößen im Bereich des 7. Tages nach dem Aderlaß auftritt.

bb) Periodendauern

Über die Untersuchung der zeitlichen Häufigkeitsverteilung der Minima und Maxima hinaus wurde versucht, die

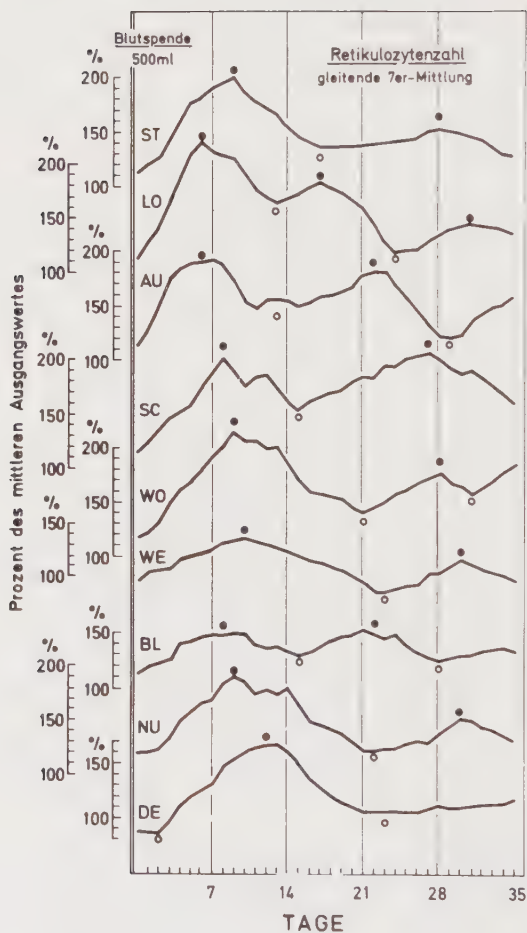


Abb. 6: Individuelle Verläufe der Retikulozytenzahl von neun Probanden nach Aderlaß von 500 ml. Die Kurven wurden durch übergreifende Siebenermittlung einmal geglättet. Die ausgefüllten Kreise bezeichnen die zur weiteren Auswertung benutzten Maxima, die offenen Kreise die Minima.

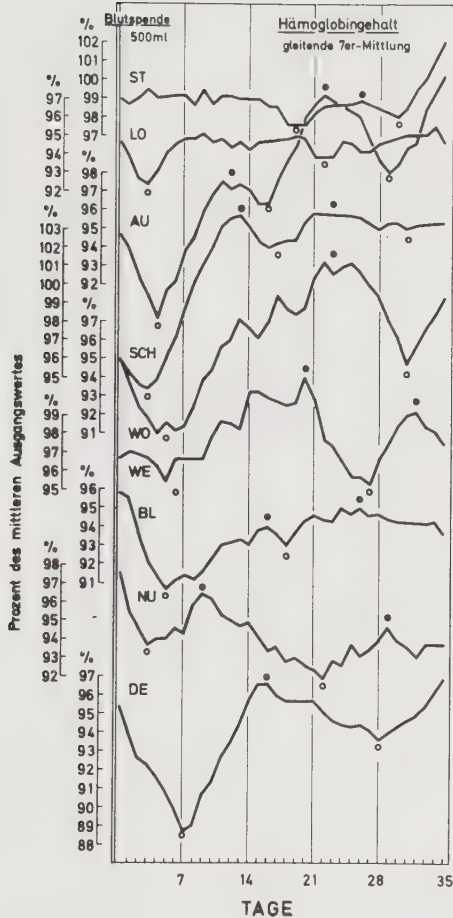


Abb. 7: Individuelle Verläufe des Hämoglobingehaltes von neun Probanden nach Aderlaß von 500 ml. Die Kurven wurden durch übergreifende Siebenermittlung einmal geglättet. Die ausgefüllten Kreise bezeichnen die zur weiteren Auswertung benutzten Maxima, die offenen Kreise die Minima.

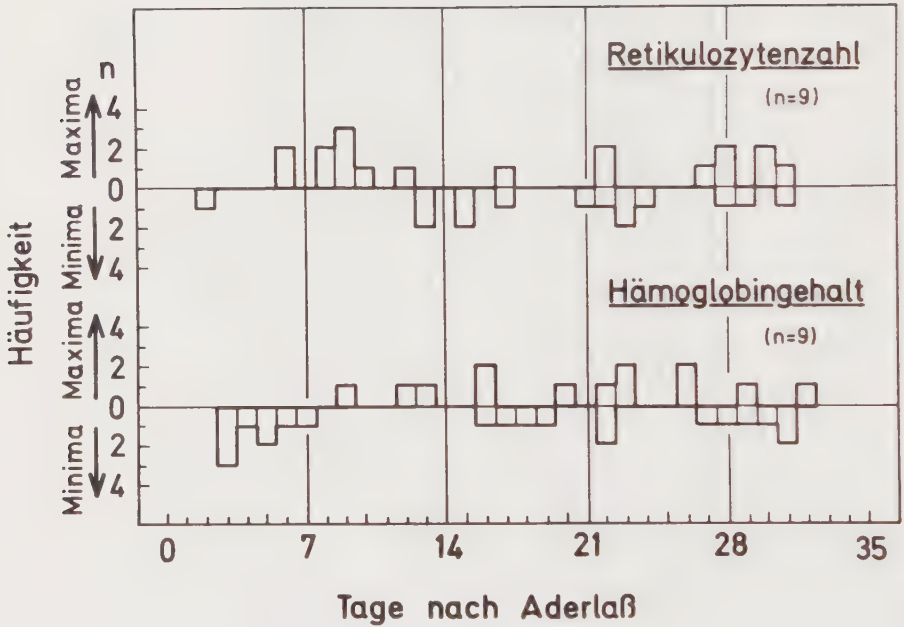


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der Maxima (nach oben aufgetragen) und der Minima (nach unten aufgetragen) aus den individuellen Verläufen nach übergreifender Siebenermittlung von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt.

in den Kurvenverläufen enthaltenen periodischen Anteile auch durch direkte Messung der Maxima- und Minima-Abstände zu ermitteln, wobei wiederum zwischen den kürzerwelligen und längerwelligen Anteilen durch die unterschiedlichen Glättungsverfahren der Originalkurven differenziert wurde. Um die Häufigkeiten zu erhöhen, wurden Minima- und Maxima-Abstände gemeinsam behandelt.

Abb. 9 zeigt die Häufigkeitsverteilung der ausgemessenen Periodendauern in den Verlaufskurven von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt nach Aderlaß. Hierzu wurden die einzelnen absoluten Periodenhäufigkeiten durch die jeweiligen Erwartungswahrscheinlichkeiten dividiert. Diese relative Häufigkeitsdarstellung ist erforderlich, weil in einem vorgegebenen Zeitraum längere Perioden nur seltener vorkommen können als kürzere. Die Periodendauern aus übergreifender Dreier- und Siebenermittlung sind in der Abbildung gemeinsam dargestellt, jedoch durch die Richtung der Schraffur unterschieden.

Die Periodenverteilungen zeigen für beide Meßgrößen wesentliche Übereinstimmungen. So dominieren vor allem die Häufigkeitsgipfel im Bereich von sechs bis acht Tagen und neunzehn bis einundzwanzig Tagen Periodendauer; aber auch im Bereich von zehn bis elf Tagen und schwächer im Bereich von vierzehn bis sechzehn Tagen liegen gemeinsame Häufigkeitsmaxima. Bei den Retikulozytenzahlen grenzt sich noch im Bereich von vier bis fünf Tagen Periodendauer ein weiterer Gipfel ab.

Damit läßt sich auch mit dieser Auswertungsmethode das Dominieren einer Circaseptan-Periodik in den Verlaufskurven nach 500 ml Aderlaß bestätigen. Darüberhinaus sind allerdings auch weitere periodische Komponenten abgrenzbar, die z.T. auffälligerweise in einfacher ganzzahliger Beziehung zur Circaseptan-Periodik stehen, z.B. etwa 14- und 21-tägige Maxima- bzw. Minima-Abstände. Schließ-

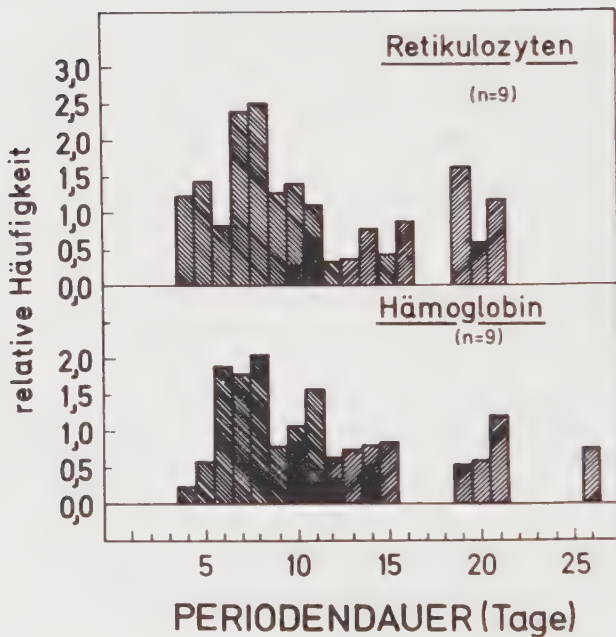


Abb. 9: Relative Häufigkeitsverteilung der Periodendauern aus den individuellen Verläufen von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt nach Aderlaß von 500 ml (Maxima- und Minima-Abstände). Die nach links oben schraffierten Häufigkeitssäulen entstammen den Kurven nach einmaliger Dreierglättung, die nach rechts oben schraffierten denen nach einmaliger Siebenerglättung. Die relativen Häufigkeiten sind auf die Erwartungswahrscheinlichkeiten der jeweiligen Klasse bezogen.

lich stellen auch die Vorzugsgipfel fünf-, zehn- und zwanzig-tägiger Periodendauern ein solches System multipler bzw. submultipler Perioden dar.

2. Die erythropoetische Reaktion bei Höhengaufenthalten (1200 m) verschiedener Dauer

a. Mittlerer Verlauf der Retikulozytenzahl

Abb. 10 zeigt die mittleren Verläufe der Retikulozytenzahl bei den Höhengaufenthalten von vier-, drei-, zwei- und ein-wöchiger Dauer (Versuchsreihen H_{4-1} ; vgl. Tab. 1, Seite 6). Bei der Beurteilung dieser Kurven ist zu berücksichtigen, daß die Aufenthalte H_2 und H_4 mit reger und gleichmäßiger wintersportlicher Aktivität der Versuchspersonen verbunden waren, durch die auch regelmäßig größere Höhen (bis zu 2000 m) aufgesucht wurden, während bei den Versuchsreihen H_1 und H_3 nur leichtere körperliche Aktivität ausgeübt wurde, und die Versuchspersonen zumindest während der ersten Woche im wesentlichen auf 1200 m verblieben.

Insgesamt betrachtet lassen alle vier Mittelwertkurven neben einem langwelligen Verlauf mit ein oder zwei größeren Wellen eine mehr oder weniger ausgeprägte Untergliederung durch kürzere Schwankungen erkennen. Darüberhinaus fällt in der Kurve der Versuchsreihe H_1 ein stärkeres Absinken der Retikulozytenzahl unter das Ausgangsniveau auf. Technische Gründe für diesen Trend konnten nicht ermittelt werden.

Im Laufe der ersten Woche des Höhengaufenthaltes steigt die Retikulozytenzahl in allen vier Gruppen bereits signifikant bis um etwa 50 % des mittleren Ausgangswertes an; bei den Versuchsreihen H_2 und H_4 allerdings eher schwächer und zögernder als in den beiden anderen Gruppen mit eingeschränkter Aktivität. Auch im weiteren Verhalten der

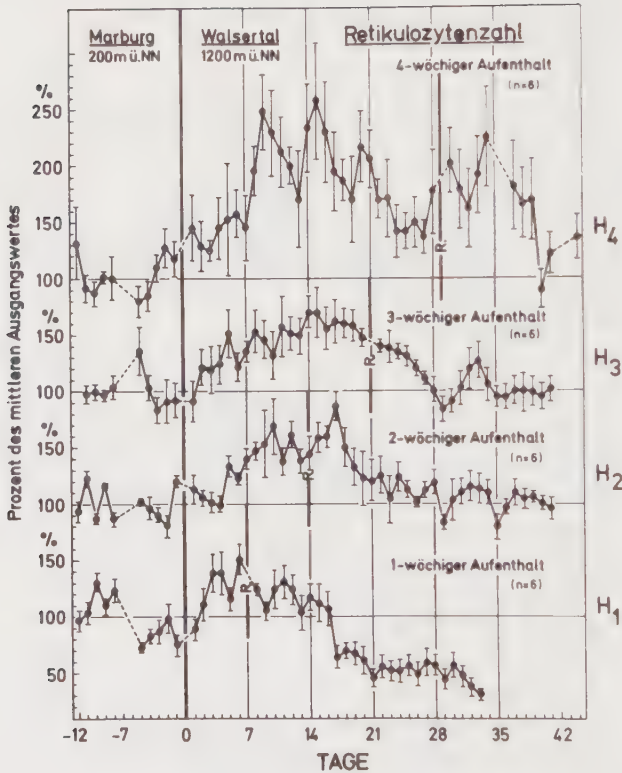


Abb. 10: Mittlerer Verlauf der Retikulozytenzahl vor, während und nach Höhenaufenthalt in 1200 m von einer Woche (H₁), zwei Wochen (H₂), drei Wochen (H₃) und vier Wochen (H₄) Dauer. Ordinaten in Prozent des mittleren Ausgangswertes in 200 m Höhe. Die Klammern bezeichnen den Bereich des mittleren Fehlers der Mittelwerte. = R = : Tag der Rückkehr.

Mittelwertkurven besteht, wie auch die gesonderte Zusammenfassung der Verläufe in Abb. 11 zeigt, zwischen den Versuchsreihen H_1 und H_3 bzw. H_2 und H_4 eine nähere Übereinstimmung, vor allem dadurch, daß bei letzteren der Retikulozytenanstieg nach der Verzögerung während der ersten Höhenwoche, die sogar einen vorübergehenden muldenförmigen Abfall einschließt, in der zweiten Höhenwoche bis zu einem ersten prominenten Maximum weiterschreitet. Die Kurve H_3 (Abb. 10) zeigt im weiteren hingegen nur noch einen geringen Anstieg, während bei dem einwöchigen Aufenthalt schon eine abfallende Tendenz vorliegt. Das absolute Maximum der Retikulozytenzahl während der Versuchsreihen H_4 , H_3 und H_2 wird erst in der 3. Woche nach dem Höhengaufstieg erreicht; bei H_2 und H_4 tritt ein spitzes zweites Maximum auf, das bei der zwei-wöchigen Reihe sogar in der Zeit nach der Rückkehr fällt. In der drei-wöchigen Reihe verläuft die Kurve im weiteren dagegen in Form einer flachen Wellenbewegung. Auffällig ist schließlich noch die zeitliche Lage einer größeren Nachschwankung, die zumindest bei den beiden längeren Versuchsreihen unabhängig von der Dauer des Höhengaufenthaltes in der 5. Woche nach Höhengaufstieg zu einem vorübergehend erneuten Anwachsen der Retikulozytenzahl zu führen scheint.

Insgesamt ist für den Verlauf der Retikulozytenzahl bei Höhengaufenthalt gegenüber dem nach Aderlaß zumindest in den Grundelementen der Ablaufsform (langsame und schnellere Wellen) eine gewisse Ähnlichkeit nicht zu übersehen. Dies gilt insbesondere für den vier-wöchigen Höhengaufenthalt, bei dem die Kurve nicht so früh durch die Rückkehr in die Ebene gestört wird. Dem steht nicht entgegen, daß das absolute Maximum der Retikulozytenzahl nach dem Aderlaß (vgl. Abb. 1) früher erreicht wird als bei den vergleichbaren Höhengversuchsreihen.

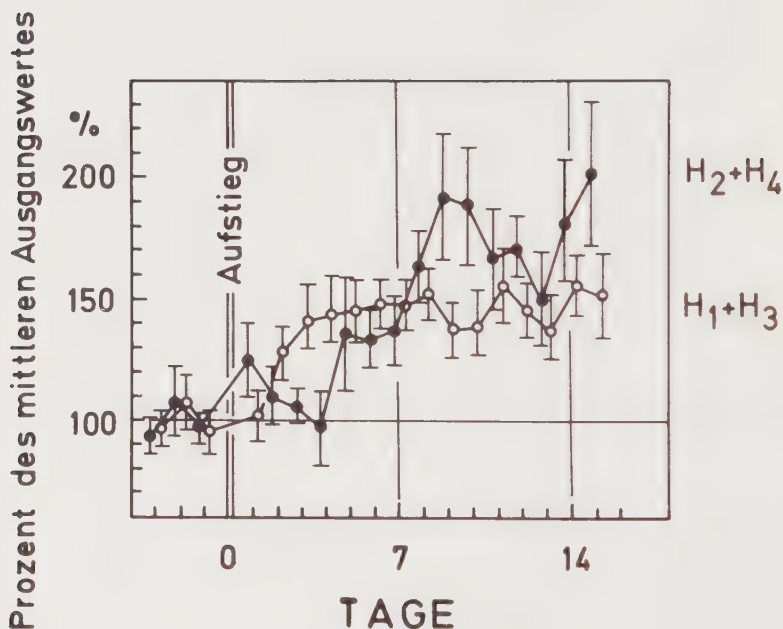


Abb. 11: Zusammenfassung der initialen mittleren Verläufe der Retikulozytenzahl nach Höhenübergang: einerseits für die Versuche H_4 und H_2 (ausgefüllte Kreise), andererseits für die Versuche H_3 und H_1 offene Kreise). Ordinate in Prozent des Niveaus der letzten drei Tage vor dem Höhenübergang. Die Klammern bezeichnen den Bereich des mittleren Fehlers der Mittelwerte.

b. Periodische Komponenten des Reaktionsverlaufs

aa) Verteilung der Maxima und Minima

Abb. 12 zeigt die zeitliche Häufigkeitsverteilung der Maxima und Minima aus den Retikulozytenverlaufskurven aller vier Höhenversuchsreihen, die in gleicher Weise wie bei den Aderlaßversuchen aus den individuellen Verlaufskurven zunächst nach einmaliger übergreifender Dreiermittlung abgelesen wurden. Schon die oberflächliche Betrachtung ergibt, daß zwar in allen vier Verteilungen gewisse periodische Schwankungen vorkommen, daß diese aber nicht synchron verlaufen. Vielmehr bestehen auch hier stärkere Ähnlichkeiten zwischen den Versuchsreihen H_4 und H_2 einerseits und den Versuchsreihen H_3 und H_1 andererseits, die sich hinsichtlich der Exposition bzw. der damit verbundenen körperlichen Aktivität unterscheiden.

Wir haben daher zur statistischen Prüfung auch die Maxima- und Minimaverteilungen der Retikulozytenverläufe aus den Versuchsreihen H_4 und H_2 sowie H_3 und H_1 zusammengefaßt. Die Prüfung auf Periodizität anhand der periodisch summierten Maxima- und Minimaverläufe (gemäß dem Vorgehen in Abb. 5) ergab aber nur für die Minimaverteilungen statistisch gesicherte Häufigkeitsschwankungen, und zwar für die Zusammenfassung der Versuchsreihen H_4 und H_2 bei einer Periodendauer von neun Tagen ($p < 0,025$; vgl. dazu Tab. 3) und für die Zusammenfassung der Versuchsreihen H_3 und H_1 bei einer Periodendauer von neun und elf Tagen ($p < 0,005$ bzw. $p < 0,05$; vgl. dazu Tab. 3). Bei den periodischen Maximaverteilungen waren die χ^2 -Werte für die Abweichungen von der erwarteten mittleren Verteilung nirgends signifikant.

Auch die Divergenz dieser Befunde weist darauf hin, daß zwischen den einzelnen Verlaufskurven der vier Höhenaufenthalte stärkere Unterschiede in Bezug auf die periodische Überlagerung (Pasenlage der Maxima und Minima)

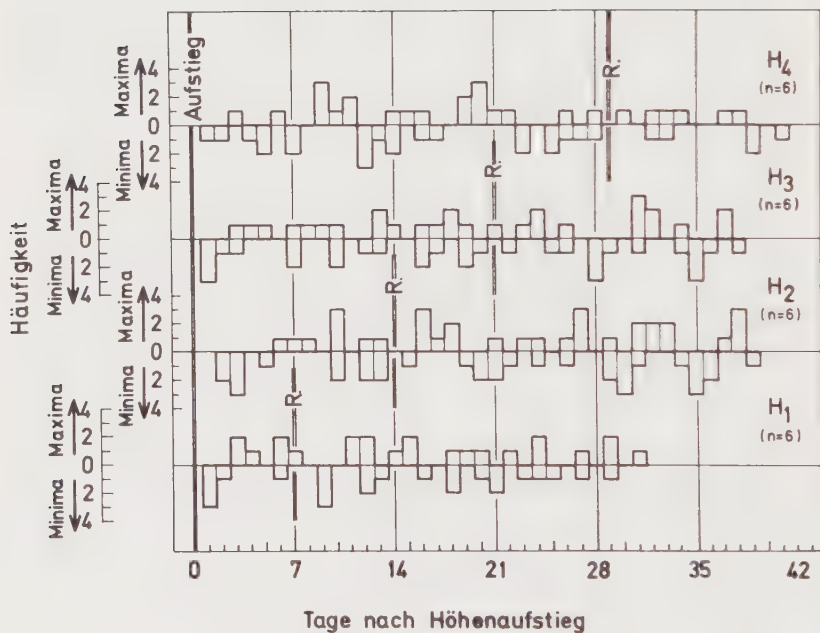


Abb. 12: Zeitliche Häufigkeitsverteilung der Maxima (nach oben aufgetragen) und der Minima (nach unten aufgetragen) in den individuellen Verläufen der Retikulozytenzahl nach übergreifender Dreiermittlung während und nach Höhengaufenthalt in 1200 m von einer Woche (H_1), zwei Wochen (H_2), drei Wochen (H_3) und vier Wochen (H_4) Dauer.

Periodendauernanalyse:

geprüfte Periodendauern (Tage)	VERSUCHSREIHEN $H_4 + H_2$			
	Maxima		Minima	
	Chi ² -	p-Werte	Chi ² -	p-Werte
	5	2,17 p < 0,80	2,37	p < 0,70
	6	6,56 p < 0,30	1,46	p < 0,95
7	7,66	p < 0,30	2,24	p < 0,90
8	2,97	p < 0,90	6,65	p < 0,50
9	5,53	p < 0,70	<u>18,24</u>	<u>p < 0,03</u>
10	8,26	p < 0,50	11,69	p < 0,30
11	16,36	p < 0,10	12,35	p < 0,30
	VERSUCHSREIHEN $H_3 + H_1$			
	Maxima		Minima	
	Chi ² -	p-Werte	Chi ² -	p-Werte
	5	4,19 p < 0,40	2,37	p < 0,70
	6	3,47 p < 0,70	6,22	p < 0,70
7	6,78	p < 0,40	3,91	p < 0,70
8	5,94	p < 0,60	9,63	p < 0,30
9	6,27	p < 0,70	<u>23,25</u>	<u>p < 0,01</u>
10	7,23	p < 0,70	6,43	p < 0,70
11	5,73	p < 0,90	<u>18,61</u>	<u>p < 0,05</u>

Tabelle 3: Zusammenstellung der Chi²- und p-Werte aus der Periodendauernanalyse der zeitlichen Häufigkeitsverteilung der Maxima und Minima in den individuellen Verläufen der Retikulozytenzahl während und nach Höhengaufenthalt in 1200 m entsprechend Abb. 5 und Tabelle 2. Die zeitlichen Häufigkeitsverteilungen der Versuchsreihen H_4 und H_2 bzw. H_3 und H_1 sind jeweils zusammengefaßt analysiert worden. (Weitere Einzelheiten s. im Text).

bestehen, so daß nur die direkte Ausmessung der Maxima- und Minima-Abstände eine schlüssige Zusammenfassung des Gesamtmaterials erlaubt.

bb) Periodendauern

Abb. 13 (oben) zeigt zunächst für alle vier Höhenversuchsreihen getrennt die relativen Häufigkeitsverteilungen (wiederum auf die Erwartungswahrscheinlichkeit bezogen; vgl. Abschn. III. 1. b. bb) der Maxima- und Minimaabstände, die in den jeweils sechs Einzelverläufen direkt ausgemessen wurden (Periodendauern). Die Festlegung der Maxima und Minima erfolgte hier mit gleicher Methodik wie in der Aderlaßversuchsreihe (vgl. Abb. 2 und 6) jeweils nach einmaliger Dreier- und Siebenerglättung. Während Maxima- und Minima-Abstände zusammengefaßt dargestellt werden, sind die Anteile aus den verschiedenen Glättungsverfahren durch die Richtung der Schraffur gekennzeichnet.

Im Gegensatz zu der zeitlichen Häufigkeitsverteilung der Maxima und Minima (Phasenlage der periodischen Überlagerungen) ergibt sich für die direkt gemessenen Periodendauern ein recht einheitliches Bild in allen vier Versuchsreihen. Periodendauern im Bereich von sieben und einundzwanzig Tagen dominieren, wenn auch das Häufigkeitsverhältnis sich mit längerer Aufenthaltsdauer zugunsten der längeren Periodendauern verschiebt. Weitere inkonstante Bevorzugungen von Periodendauern finden sich im Bereich von fünf bis sechs und elf bis zwölf Tagen. Die genannten Häufungen treten vor allem auch in der Summation aller Versuchsreihen (Abb. 13 unten) deutlich hervor.

Somit überwiegt auch im Verlauf der erythropoetischen Reaktion auf den Höhenreiz eine Circaseptanperiodik. Von deren Multiplen ist allerdings im Gegensatz zur Reaktion nach Aderlaß (vgl. Abschn. III. 1. b. bb) nur eine etwa

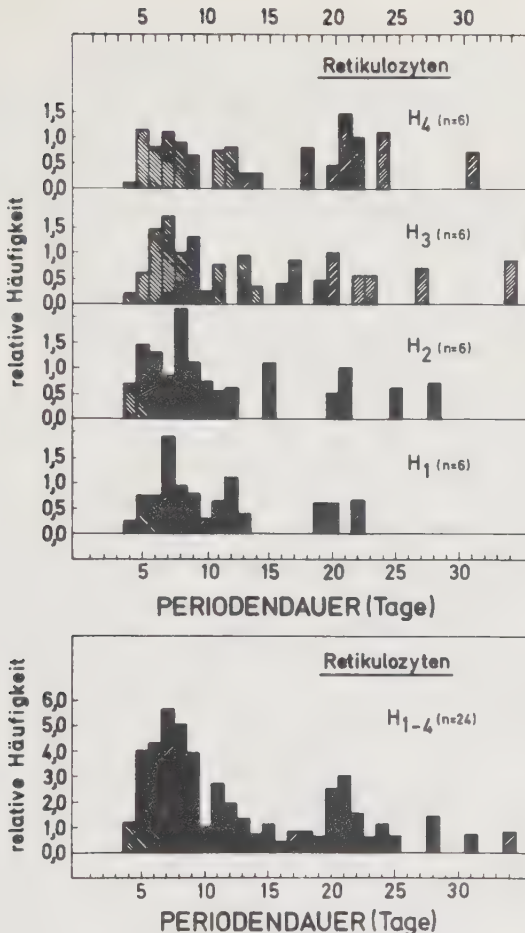


Abb. 13: Relative Häufigkeitsverteilung der Periodendauern (Maxima- und Minima-Abstände) aus den individuellen Verläufen der Retikulozytenzahl während und nach Höhengraufenthalt von ein, zwei, drei und vier Wochen Dauer. Die nach links oben schraffierten Häufigkeits-säulen entstammen den Kurven nach einmaliger Dreier-glättung, die nach rechts oben schraffierten denen nach einmaliger Siebenerglättung. Im unteren Abbil-dungsteil sind die Häufigkeiten aller vier Versuchs-reihen zusammengefaßt. Die relativen Häufigkeiten sind auf die Erwartungswahrscheinlichkeiten der je-weiligen Klasse bezogen.

21-tägige Komponente nachweisbar, während Hinweise auf eine 14-tägige Periodik kaum ablesbar sind. Darüberhinaus tritt aber auch hier eine zweite Gruppe von Perioden und deren Multiplen hervor, deren Dauer mit fünf bis sechs und elf bis zwölf Tagen gleichfalls als System abgegrenzt werden kann.

3. Einfluß der vegetativen Ausgangslage auf den Verlauf der erythropoetischen Reaktion nach Aderlaß

Bei den neun Probanden, die nach Aderlaß untersucht wurden, konnte auch der Puls-Atem-Quotient (Q P/A, HILDEBRANDT 1953, 1954, 1960 b) zur Bestimmung der individuellen vegetativen Ausgangslage gemessen werden. Dazu wurden Puls- und Atemfrequenz mit einem elektronischen Zählgerät (PÖLLMANN u. HILDEBRANDT 1970) während 15 min am ruhig liegenden Probanden fortlaufend registriert, nachdem eine Vorruheperiode von ca. 15 min eingehalten war. Die gefundenen Werte sind in Tabelle 4 zusammengestellt, wobei die Initialen der Versuchspersonen den Kurvenbezeichnungen der Abbildungen 2, 3, 6 und 7 zum Vergleich entsprechen.

VP	Lo	Au	Sc	St	Nu	Wo	Bl	We	De
Q P/A	9,9	6,1	5,8	5,7	5,3	4,5	4,3	4,1	3,2
	$\bar{x} = 6,88$				$\bar{x} = 4,09$				

Tabelle 4: Versuchspersonen in der Ordnung ihres Puls-Atem-Quotienten

Abb. 14 zeigt zunächst die mittleren Verläufe von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt jeweils für zwei Teilgruppen mit höheren und niederen Puls-Atem-Quotienten (Q P/A: $> 5,5$ bzw. $< 5,5$). Die Verläufe unterscheiden sich sowohl hinsichtlich der Reaktionsgeschwindigkeit bzw. Phasenlage als auch hinsichtlich der Stärke der Reaktion bzw. Amplitude. Die

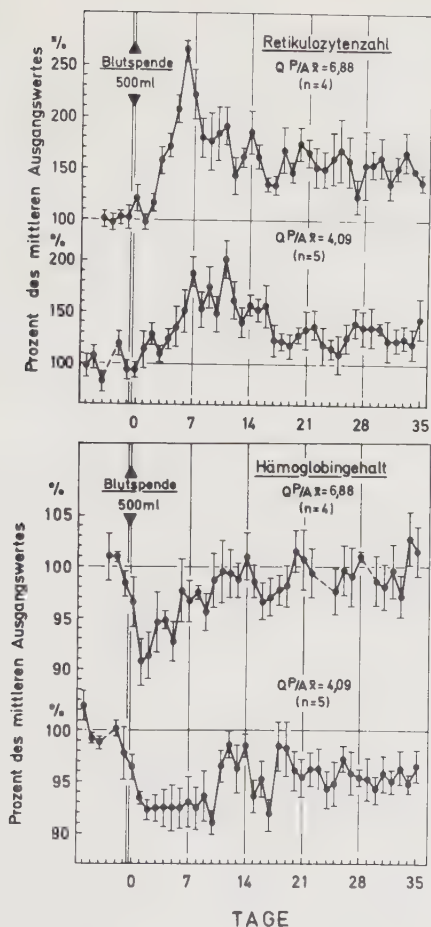


Abb. 14: Mittlerer Verlauf von Retikulozytenzahl (oben) und Hämoglobingehalt (unten) vor und nach Aderlaß von 500 ml in zwei Teilgruppen mit verschiedenen hohen Ruhewerten des Puls-Atem-Quotienten. Die Klammern bezeichnen den Bereich des mittleren Fehlers der Mittelwerte.

Gruppe mit den höheren Quotienten, d. h. mit ergotroper Ausgangslage (vgl. HILDERRANDT 1953, 1955, 1963, 1968; ENGEL et al. 1963; GOEBEL 1971; BAIER et al. 1974 u.a.) erreicht bei insgesamt stärkerer Reaktion der Erythropoese früher das absolute Maximum der Retikulozytenzahl. Entsprechend schneller und vollständiger wird auch der Hämoglobinabfall in dieser Gruppe wieder ausgeglichen. Die hier im Gruppenmittel zum Ausdruck gekommenen individuellen Reaktionsunterschiede lassen sich aus den Einzelkurven der Abb. 2, 3, 6 und 7 noch genauer ablesen und zwar sowohl im Verhalten der Hämoglobinwerte als auch der Retikulozytenzahlen (vgl. auch Abb. 16).

Wie Abb. 15 zeigt, besteht sowohl für die individuelle zeitliche Lage des Retikulozyten-Hauptgipfels (links), als auch für die des Hämoglobin-Minimums nach dem Aderlaß (rechts) eine statistisch signifikante negative Korrelation zum Logarithmus des Puls-Atem-Quotienten. Beide Korrelationen bestätigen übereinstimmend, daß Reaktionsbeginn und Reaktionsmaximum um so früher liegen, je höher der individuelle Wert des Puls-Atem-Quotienten, d.h. je ergotroper die vegetative Ausgangslage ist. Die Beziehungen konnten trotz des kleinen Kollektivs statistisch gut gesichert werden (vgl. die p-Werte in Abb. 15). Die unterschiedliche Neigung der beiden Regressionsgeraden in Abb. 15 ließ vermuten, daß auch die Phasenbeziehungen zwischen den periodischen Verläufen von Retikulozytenzahl und Hämoglobinwerten vom Puls-Atem-Quotienten mitbestimmt werden. Tatsächlich ergab die Durchsicht der individuellen Verlaufskurven beider Meßgrößen Unterschiede, die auch den weiteren Verlauf der Beobachtungszeit betrafen.

Abb. 16 zeigt zwei typische Beispiele für unterschiedliche Phasenbeziehungen in den Schwankungen von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt bei verschiedener Größe des Puls-Atem-Quotienten. Bei hoher Ausgangslage des Quotienten (oberes

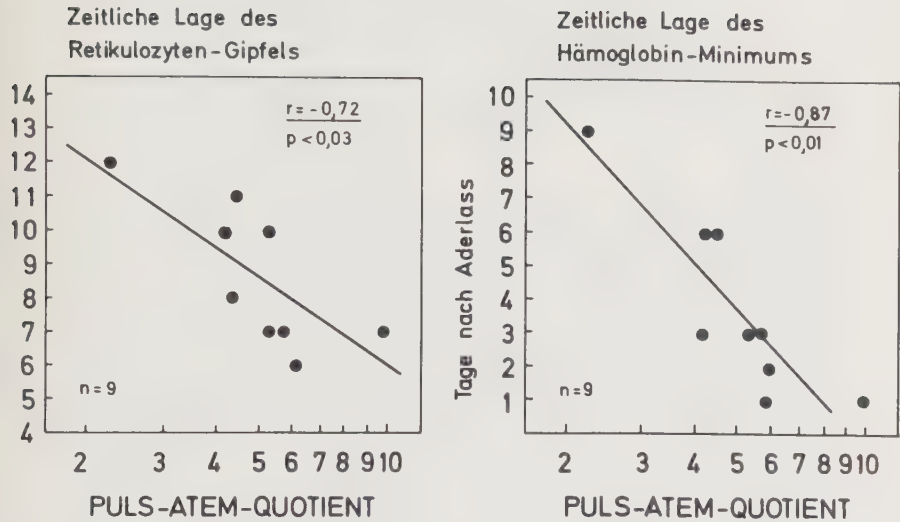


Abb. 15: Beziehung zwischen der zeitlichen Lage des ersten (Haupt-) Gipfels der Retikulozytenzahl (links) sowie des ersten (Haupt-) Minimums des Hämoglobingehaltes (rechts) nach Aderlaß von 500 ml und dem Logarithmus der individuellen Werte des Puls-Atem-Quotienten.

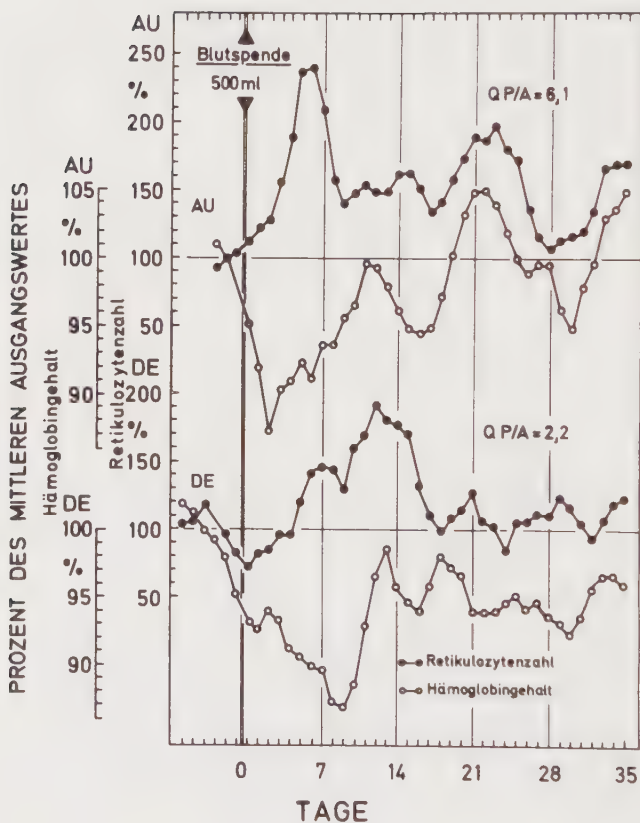


Abb. 16: Zwei Beispiele für den individuellen Verlauf von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt vor und nach 500 ml Aderlaß bei verschiedenen hohen Ruhewerten des Puls-Atem-Quotienten.

Beispiel) verlaufen beide Kurven nach früher Lage von Retikulozyten-Hauptgipfel und Hämoglobin-Minimum im wesentlichen parallel, insbesondere von der dritten Woche ab. Bei niedriger Reaktionslage des Puls-Atem-Quotienten (unteres Beispiel) läßt sich dagegen, nach später Lage von Retikulozyten-Hauptgipfel und Hämoglobin-Minimum, im weiteren Verlauf eher ein gegensinniges Verhalten beider Parameter ablesen.

Zur statistischen Überprüfung dieser Beobachtung wurden für alle neun Probanden die Verlaufskurven beider Größen vom 16. bis 35. Tag miteinander korreliert. Dieser Zeitraum wurde so gewählt, daß die erste Hauptreaktion nicht in die Korrelation einbezogen wurde. Sofern innerhalb des untersuchten Zeitabschnitts noch ein größerer Trend im Verlauf der Werte bestand, wurde dieser ausgeglichen, um allein die periodischen Schwankungen zur Geltung kommen zu lassen. Das Ergebnis zeigt Abb. 17. Es besteht eine positive Beziehung zwischen den individuellen Korrelationskoeffizienten, die Richtung und Strenge der Phasenbeziehung zwischen Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt kennzeichnen, und den entsprechenden Puls-Atem-Quotient-Werten. Mit zunehmendem Puls-Atem-Quotienten tritt eine wachsende Tendenz zu gleichsinnigem periodischem Verhalten beider Meßgrößen auf, während bei niedrigem Puls-Atem-Quotienten eine Tendenz zu gegensinniger Phasenbeziehung besteht. Die Überprüfung dieser Beziehung in dem zunächst gewählten Gesamtabschnitt vom 16. bis 35. Tag ergab allerdings keine befriedigende statistische Sicherung ($r = 0,54$; $p < 0,20$). Daher untersuchten wir diese auch in sich überlappenden Teilabschnitten von je 10 Tagen (16. bis 25. Tag; 21. bis 30. Tag; 26. bis 35. Tag). Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengestellt, wobei auch die zugehörigen Regressionskoeffizienten mitangegeben sind. Dabei zeigt sich, daß die in Abb. 17 dargestellte Abhängigkeit der Phasenbeziehung von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt von

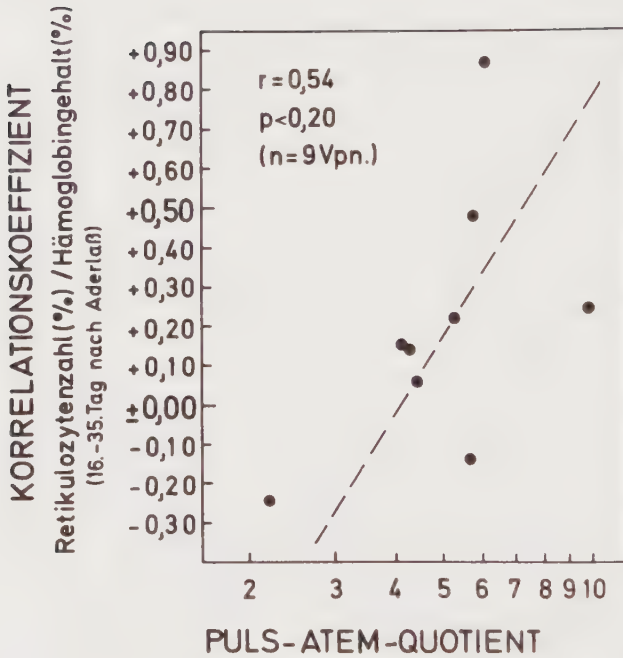


Abb. 17: Individuelle Korrelationskoeffizienten für die Beziehung von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt während des 16. - 35. Tages nach Aderlaß von 500 ml in Abhängigkeit vom Logarithmus der entsprechenden Puls-Atem-Quotienten.

Phasenbeziehung nach Aderlaß:

		KORRELATIONS- und REGRESSIONSKOEFFIZIENT Retikulozytenzahl/Hämoglobingehalt		
Vp	Q P/A	16.-25. Tag	21.-30. Tag	26.-35. Tag
Lo	9,90	r = +0,4684 a = +0,0110	r = +0,7459 ^{x)} a = +0,0770	r = +0,5445 a = +0,0631
Au	6,11	r = +0,8897 ^{x)} a = +0,1525 ^{x)}	r = +0,9003 ^{x)} a = +0,0987 ^{x)}	r = +0,8880 ^{x)} a = +0,1078 ^{x)}
Sc	5,82	r = +0,8147 ^{x)} a = +0,0574	r = +0,3630 a = +0,0274	r = -0,1329 a = -0,0093
St	5,69	r = +0,7080 ^{x)} a = +0,1732	r = +0,6473 ^{x)} a = +0,0493	r = -0,4316 a = -0,0630
Nu	5,31	r = +0,0403 a = +0,0017	r = +0,5044 a = +0,0853	r = +0,0739 a = +0,0047
Wo	4,46	r = -0,5220 a = -0,1044	r = -0,1578 a = -0,0200	r = +0,6799 ^{x)} a = +0,1008
Bl	4,29	r = +0,0079 a = +0,0006	r = -0,2261 a = -0,0088	r = +0,3667 a = +0,0440
We	4,14	r = +0,3018 a = +0,0641	r = -0,1182 a = -0,0242	r = +0,1801 a = +0,0736
De	2,24	r = -0,3656 a = -0,0384	r = -0,5454 a = -0,0306	r = -0,1169 a = -0,0214

Tabelle 5: Die Korrelations- (r) und zugehörigen Regressionskoeffizienten (a) der individuellen Phasenbeziehung zwischen Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt für je drei sich überlappende zehntägige Abschnitte des Reaktionsablaufs nach Aderlaß. Die tabellarische Reihenfolge berücksichtigt die Höhe des individuellen Puls-Atem-Quotienten. (Vp = Versuchsperson; Q P/A = Puls-Atem-Quotient; ^{x)} = p < 0,05, ^{x)} = p < 0,01, ^{x)} = p < 0,001.)

dem individuellen Puls-Atem-Quotienten zwischen dem 21. und 30. Tag (etwa im Bereich der 4. Woche nach dem Aderlaß) besonders ausgeprägt ist. In der Zeit vom 16. bis 25. Tag ist sie hingegen schwächer und besitzt im letzten Abschnitt vom 26. bis 35. Tag nur noch geringes Ausmaß. Die Korrelations-Koeffizienten und p-Werte für diese interindividuelle Beziehung in den drei Zeitabschnitten finden sich in Tabelle 6. Der Einfluß der vegetativen Ausgangslage auf die Phasenbeziehungen im Reaktionsablauf scheint demnach besonders im späteren Verlauf abzuklingen.

Tage nach Aderlaß	Korrelationskoeffizient	p-Werte
16.-25.	$r = 0,6311$	$p < 0,10$
21.-30.	$r = 0,7926$	$p < 0,02$
26.-35.	$r = 0,3013$	

Tabelle 6: Abhängigkeit der Phasenbeziehung zwischen Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt bei je neun Versuchspersonen vom Logarithmus der individuellen Puls-Atem-Quotienten in drei sich überlappenden zehntägigen Teilabschnitten des Reaktionsablaufs nach Aderlaß gemäß den Werten in Tabelle 5.

IV. Diskussion

1. Zur Methodik

a. Die Retikulozytenzahl im peripheren Blut als Gradmesser der Erythropoese

JAWEIN hatte bereits 1901 das Auftreten der "Erythrozyten mit substantia granulofilamentosa" als Zeichen der Regeneration bei einem Fall von perniziöser Anämie richtig bewertet, jedoch dauerte es noch etliche Jahre, bis TRACHTENBERG (1932) schreiben konnte: "Nach den grundlegenden Arbeiten von SCHILLING und SEYFARTH wird wohl jetzt allgemein angenommen, daß die Retikulozyten ein normales Reifungsstadium eines jeden Erythrozyten darstellen". Die Retikulozytenforschung nahm zu dieser Zeit großen Aufschwung, und die Prozentzahl der Retikulozyten im peripheren Blut wurde "als feinstes Kriterium der Knochenmarkstätigkeit angesprochen" (TRACHTENBERG 1932).

Eine weitere Verbesserung der diagnostischen und prognostischen Aussagekraft der Retikulozytenzahl wurde durch die Erkenntnis gewonnen, daß mit der Steigerung des Erythropoetinspiegels auch die unreifen Retikulozyten im Blut zunehmen (ADAMSON 1968; HILLMAN & FINCH 1969), d.h. daß die Markretikulozyten vorzeitig ausgeschwemmt werden. Die unreifen Formen der Retikulozyten lassen sich im Ausstrichpräparat an einem größeren Zelldurchmesser und einer größeren Dichte der basophilen Netzstrukturen erkennen. Zur Quantifizierung der Linksverschiebung wurden bald verschiedene Einteilungen der Reifungsstadien vorgenommen (Lit.-Übersicht s. TRACHTENBERG 1932). Von diesen hat sich allerdings nur diejenige nach HEILMEYER u. WESTHÄUSER (1932) allgemein durchgesetzt.

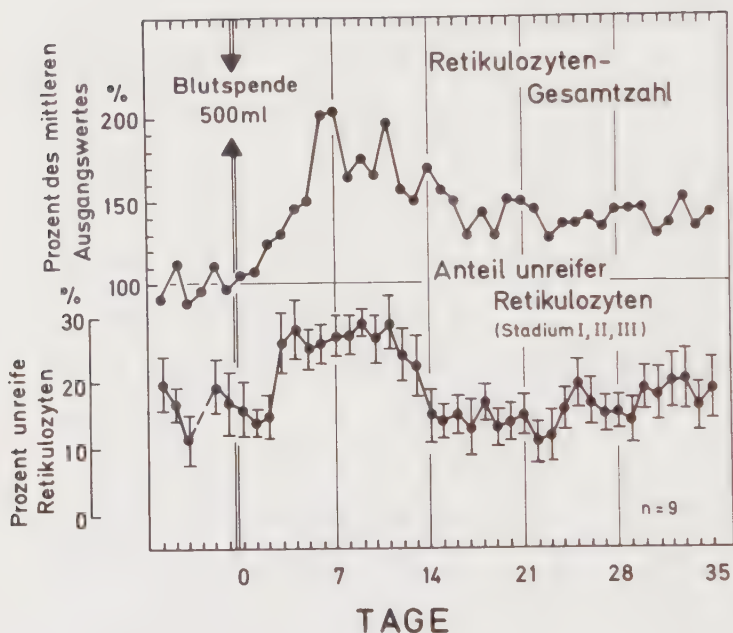
In neuerer Zeit wurden weitere quantitative Tests zur Messung der Erythropoese entwickelt, die nach den Erfahrungen verschiedener Autoren genauere Aussagen zulassen (REIFF et al. 1958; CLINE & BERLIN 1963; HILLMAN & FINCH 1969). So liefern u.a. die Prozentzahl der roten Vorstufen im Knochenmark bzw. ihre Teilungsaktivität, das Gesamterythrozytenvolumen in Verbindung mit der mittleren Lebensdauer der Erythrozyten und schließlich der Plasmaeisenumsatz sehr genaue Parameter der Knochenmarkstätigkeit. Neben dem großen Aufwand ist die Anwendbarkeit dieser Methoden allerdings durch folgende Umstände eingeschränkt (RUHENSTROTH-BAUER 1959; CROSBY et al. 1961): Während der Zeit der Untersuchung müssen "steady state"-Bedingungen der Erythropoese herrschen, und es sind relativ große Blutmengen zur Messung erforderlich, die bei wiederholten Untersuchungen selbst als erythropoetischer Reiz wirken können. Für Untersuchungen am Menschen ist ferner bei der Anwendung von radioaktiv markiertem Eisen (Plasmaeisenumsatzbestimmung) das Risiko von Strahlenschäden in Erwägung zu ziehen und bei der Anwendung von mit Cr^{51} markierten Erythrozyten zusätzlich das der Hepatitis.

Andererseits liefert die Retikulozytenzahl nur bei einer normalen Produktion, Reifung und Ausschwemmung verwertbare Ergebnisse (CROSBY et al. 1961). Diese können jedoch bei gesunden Versuchspersonen vorausgesetzt werden. Die oben genannten neueren Methoden sind also nur bei krankhaften Veränderungen der Blutbildung und zu vergleichenden Untersuchungen erforderlich. Für die tägliche Messung der Änderung der erythropoetischen Aktivität sind sie nicht geeignet.

Trotz seiner Einwände kommen daher CLINE & BERLIN (1963) zu dem Schluß, daß die Retikulozytenzählung die einfachste und am schnellsten verfügbare Methode ist, und auch HULSE (1963) bestätigt, daß die Prozentzahl der

Retikulozyten im peripheren Blut die Veränderungen der erythropoetischen Zellaktivität gut widerspiegelt.

Heute wird die Retikulozytenzahl oft in Retikulozyten pro mm^3 angegeben, d.h. es wird bei jeder Messung die Erythrozytenzahl pro mm^3 mitbestimmt und die Promillzahl der Retikulozyten auf diese bezogen. Diese Korrektur ist allerdings nur für "steady state"-Bedingungen angezeigt, denn sonst täuschen kurzfristigere Blutverdünnungen, wie sie z.B. durch Gewebswasserausstrom nach Blutverlust auftreten, eine Senkung der erythropoetischen Aktivität vor (vgl. HARMS 1936). HILLMAN & FINCH (1969) haben für die Beurteilung von Retikulozytenzahlen zwei Korrekturfaktoren eingeführt, von denen der eine den jeweiligen Hämatokritwert berücksichtigt, der andere die Reifungszeit der Retikulozyten, die nach dem Hämatokritwert (als Erfahrungswert) und aus der Analyse des Grades der Linksverschiebung im Ausstrich bestimmt wird. Dies berücksichtigend bedingt ein Aderlaß von 10 % des Blutvolumens anfänglich gegenüber den Ausgangswerten im Mittel etwa um 11 % erhöhte Retikulozytenwerte. Dies kann aber angesichts der meist auf mehr als 200 % der Ausgangswerte angestiegenen Retikulozytenzahlen vernachlässigt werden, wenn vorwiegend die Schwankungen der Retikulozytenzahlen wie bei unseren Untersuchungen interessieren. In Bezug auf eine Verlängerung der Reifungszeit zeigt Abb. 18, daß vom 3. - 11. Tag nach Aderlaß eine geringfügige Linksverschiebung auftrat. Der Anteil der unreifen Retikulozyten (Stadien I, II u. III: nach HEILMEYER u. WESTHÄUSER 1932) beträgt hier etwa 26 % gegenüber 17 % in der Vorbeobachtungszeit. Dies bewirkt eine Verlängerung der Retikulozytenüberlebenszeit im peripheren Blut von durchschnittlich etwa 10 %, was für den Kurvenverlauf unerheblich erscheint. Dafür spricht auch, daß sich in den Einzelverläufen nirgends ein Anstieg der Gesamtzahl der Retikulozyten nach einem Gipfel der unreifen Retikulozyten finden ließ,



Tab. 18: Mittlerer Verlauf des prozentualen Anteils an unreifen Formen (Stadium: I, II und III) der Retikulozyten im peripheren Blut (unten) im Vergleich zum mittleren Verlauf der Gesamtretikulozytenzahl in Prozent des mittleren Ausgangswertes (oben) vor und nach Aderlaß von 500 ml.

sondern stets ein weitgehend paralleler Verlauf. Die unkorrigierte Promillzahl der Retikulozyten ist also nach diesen Gesichtspunkten ein durchaus geeigneter Gradmesser für aktuelle Schwankungen der Erythropoese in dem von uns gemessenen Bereich.

b. Zählung der Retikulozyten

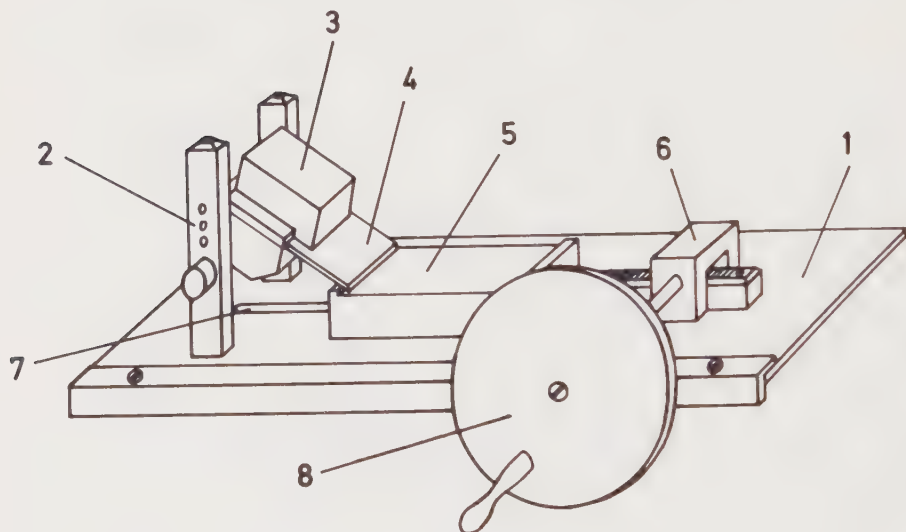
Das von uns angewendete Verfahren, zur Verminderung des statistischen Fehlers der Retikulozytenzahl möglichst viele Erythrozyten durchzumustern, deren absolute Zahl aber stichprobenartig zu schätzen, ist in seiner Sicherheit naturgemäß in hohem Maße von der gleichbleibenden Zahl der Erythrozyten pro Gesichtsfeld, d.h. von der Gleichmäßigkeit der Blutausstriche abhängig.

Aus diesem Grunde wurden Versuche angestellt, die Blutausstriche maschinell durchzuführen. Abb. 19 zeigt das in Zusammenarbeit mit der Feinmechanischen Werkstatt des Instituts für Arbeitsphysiologie und Rehabilitationsforschung hergestellte Gerät,^{*)} das ein Ausstreichen des Kapillarblutes mit gleichbleibender Geschwindigkeit und konstantem Ansatzwinkel der angeschliffenen Streichplatte auf dem Objektträger ermöglicht. Systematische Vergleichszählungen ergaben aber, daß die vom Geübten mit der Hand ausgeführten Blutausstriche den maschinell gewonnenen an Gleichmäßigkeit, zumindest im zentralen Bereich, nicht nachstehen. Es wurde daher nur ein Teil der Untersuchungen nach Aderlaß mit der maschinellen Ausstrich-technik durchgeführt.

Unser vereinfachtes Vorgehen, bei der Durchmusterung der Erythrozyten nur jedes fünfte Gesichtsfeld auszuzählen und die Erythrozytenhäufigkeit in den jeweils folgenden vier Gesichtsfeldern als gleich anzunehmen, haben wir in 50 Untersuchungen geprüft. Abb. 20 zeigt die Beziehung

^{*)} Herrn Feinmechanikermeister R. Schneider sei auch an dieser Stelle für die Ausarbeitung des Entwurfs und die Anfertigung des Ausstrichapparates gedankt.

BLUT-AUSSTRICH-APPARAT



Tab. 19: Apparat zur Anfertigung gleichmäßiger Blutausstriche. 1) Grundplatte, 2) höhenverstellbare Halterung, 3) Andruckgewicht, 4) geschliffenes Ausstreichglas, 5) Lager für den Objektträger mit Zahnstange, 6) Lagerblock, 7) Führungsnute, 8) Antriebskurbel mit Eingriff in der Zahnstange.

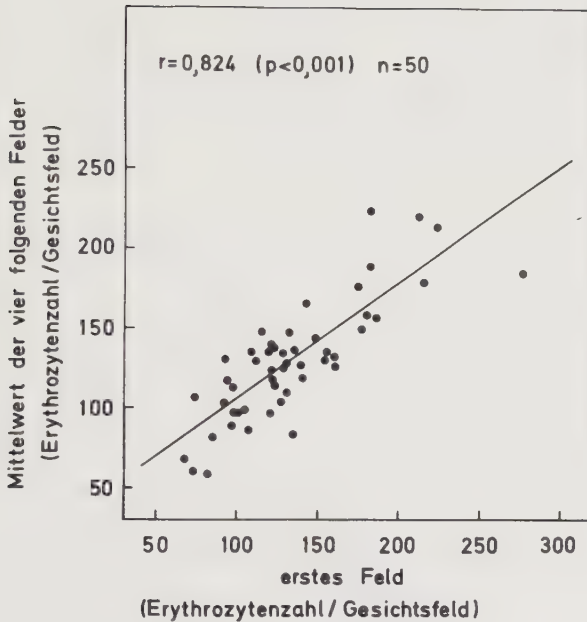


Abb. 20: Beziehung zwischen der Erythrozytenzahl des jeweils ersten, zur Schätzung herangezogenen Gesichtsfeldes und der mittleren Erythrozytenzahl der folgenden vier Felder in 50 Einzeluntersuchungen.

der Erythrozytenzahl im jeweils ersten Gesichtsfeld zu der mittleren Erythrozytenzahl in den jeweils folgenden vier Gesichtsfeldern. Der Korrelationskoeffizient ist mit 0,82 recht hoch, die Steigung der Regression liegt nahe bei 45° , so daß eine befriedigende Übereinstimmung der Erythrozytenhäufigkeit jedes fünften ausgezählten Feldes mit der mittleren Häufigkeit in den dazwischenliegenden jeweils vier Gesichtsfeldern festgestellt werden kann.

Wir haben auch die Variabilität der Erythrozytenzahl im Gesichtsfeld bei Auszählung jedes fünften Gesichtsfeldes derjenigen bei Auszählung aller Gesichtsfelder gegenübergestellt. Die Variabilitätskoeffizienten waren bei Auszählung aller Felder im Mittel mit 20,31 % ($\pm 1,15$ %) nur unwesentlich größer als bei Auszählung jedes fünften Feldes (mittlerer Variabilitätskoeffizient $VC = 18,51$ % $\pm 1,17$ %). Bemerkenswert ist, daß die Variabilität der Erythrozytenzahl im Gesichtsfeld bei beiden Zählmethoden von der absoluten Zahl der Erythrozyten im Gesichtsfeld, d. h. von der Ausstrichdicke des Präparates abhing. Sie nahm mit der Ausstrichdicke des Präparates etwas zu; der Korrelationskoeffizient der Beziehung zwischen mittlerer absoluter Erythrozytenzahl pro Gesichtsfeld und Variabilitätskoeffizient der Erythrozytenzahl aller ausgezählten Gesichtsfelder war mit + 0,27 (bzw. + 0,30 bei Auszählung jedes fünften Gesichtsfeldes) allerdings nicht befriedigend statistisch zu sichern ($p < 0,20$). Immerhin empfiehlt es sich demnach, zur Retikulozytenzählung nicht zu dicke Ausstrichpräparate zu verwenden.

Entscheidend für die Beurteilung der Sicherheit unserer Retikulozytenzählmethode ist schließlich der direkte Vergleich zwischen den Ergebnissen, die bei Auszählung jedes fünften Gesichtsfeldes, und solchen, die bei Auszählung aller Gesichtsfelder mit insgesamt mehr als

5000 Erythrozyten gewonnen wurden. Dieser Vergleich wurde in 25 Untersuchungen vorgenommen. Abb. 21 zeigt die Beziehung zwischen den Ergebnissen beider Methoden; sie kann bei einem Regressionskoeffizienten von 1,00 einer Regressionskonstanten von 0,004 sowie einem Korrelationskoeffizienten von 0,995 als geradezu ideal bezeichnet werden. Damit dürfte ausreichend erwiesen sein, daß die von uns angewendete, vereinfachte Methode der Retikulozytenzählung von hinreichender Sicherheit ist.

Die zu erwartende positive Korrelation zwischen der Abweichung der Retikulozytenzahl bei Auszählung aller Gesichtsfelder bzw. bei Auszählung nur jeden fünften Gesichtsfeldes und des Variabilitätskoeffizienten der Erythrozytenzahl pro Gesichtsfeld war in unserem Material von 25 Untersuchungen nicht statistisch zu sichern. Die Schwankungen in der Gleichmäßigkeit der Ausstriche hatten also in dem Bereich, wie sie bei unseren Präparaten auftraten, keinen wesentlichen Einfluß auf die Sicherheit der Ergebnisse bei Auszählung der Erythrozyten nur jedes fünften Gesichtsfeldes. Randpartien des Ausstrichpräparates dürfen aber in die Zählung nicht einbezogen werden, da hier u. U. besondere Anhäufungen der Retikulozyten angetroffen werden können (vgl. SCHENG 1940).

Für die Sicherheit unseres Zählverfahrens sprechen schließlich auch die Ergebnisse von Doppelauswertungen derselben Präparate, die wir in 23 und 25 Fällen^{*)} vornahmen. Die Beziehung zwischen den Ergebnissen der Erst- und Zweituntersuchungen erreichte dabei Korrelationskoeffizienten von 0,82 und 0,77 (Steigung der Ausgleichsgeraden σ_y / σ_x : 0,96 bzw. 0,86).

^{*)} Frau M. Bergmann MTA und Frl. T. Frank sei auch an dieser Stelle für ihre Mithilfe bei den Kontrolluntersuchungen gedankt.

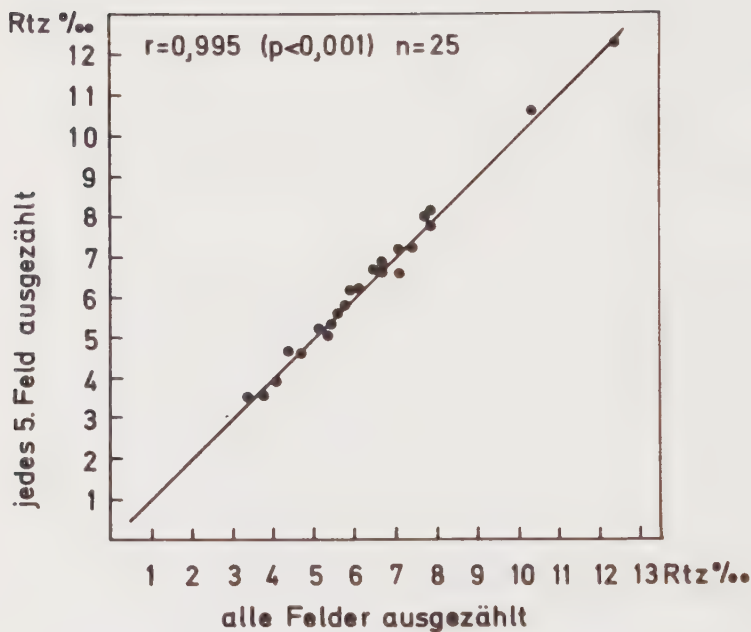


Abb. 21: Beziehung zwischen der Retikulozytenzahl (in Promille der Erythrozytenzahl) bei Auszählung nur jeden fünften Gesichtsfeldes und der bei Auszählung aller Gesichtsfelder in 25 Einzeluntersuchungen.

c. Störfaktoren der Untersuchungsreihen

Abgesehen von der kleinen Zahl der untersuchten Probanden, die bei Längsschnittuntersuchungen mit dichter Beobachtungsfolge schon wegen des möglichen Arbeitsaufwandes begrenzt bleiben muß, sind bei der Beurteilung unserer Ergebnisse eine Reihe von Störfaktoren zu beachten, deren Ausschaltung nur zum Teil möglich war. In der Literatur finden sich mannigfache Hinweise auf spontanrhythmische Schwankungen sowohl der Retikulozytenzahl als auch des Hämoglobingehaltes, gegenüber denen die von uns gefundenen reaktiven Schwankungen abgegrenzt werden müssen, bzw. deren möglicher Einfluß auf unsere Ergebnisse geklärt werden muß. Im einzelnen kommen hier tages-, menstruations- und jahresrhythmische Schwankungen in Frage.

Die tagesrhythmischen Schwankungen der Retikulozytenzahl (GOLDECK 1948; KILLMAN et al. 1962; MAUER 1965; CLARK & KORST 1969) und des Hämoglobingehaltes (Lit.-Übersicht s. JORES 1935 S. 593; vgl. auch RENBOURN 1947) wurden dadurch ausgeschaltet, daß sämtliche Kontrolluntersuchungen in den Versuchsreihen jeweils zur gleichen Tageszeit durchgeführt wurden.

Über die menstruationsrhythmischen Schwankungen liegen unterschiedliche Befunde vor. So fanden SAKAI (1931) und PLUM (1942) einen prämenstruellen Anstieg der Retikulozytenzahl. DÖRING (1950) dagegen, der eine über sieben Wochen laufende Einzeluntersuchung unter sehr konstanten Versuchsbedingungen durchführte (allmorgendliche Abnahme im Bett vor dem Aufstehen bei Liegen auf dem betreffenden Ohr), fand ein Maximum der Retikulozyten etwa sieben Tage nach dem Menstruationsbeginn.

LANGENDORFF u. REISNER (1936) konnten schließlich bei ihren über vier bis sieben Wochen laufenden täglichen

Zählungen der Retikulozyten zwar spontane Schwankungen unterschiedlicher Größe feststellen, jedoch keinen zeitlichen Zusammenhang mit dem mensuellen Zyklus aufzeigen. BOKELMANN (1937) und SAKAI (1931) stellten auch experimentell einen Einfluß der weiblichen Sexualhormone auf die Erythropoese fest. GERKE (1935) fand in 1000 m Höhe bei Frauen einen deutlicheren Abstieg der Retikulozytenzahl als bei Männern.

Da an den von uns zum Vergleich herangezogenen Höhenversuchsreihen auch weibliche Probanden beteiligt waren, von denen einige auch Ovulationshemmer einnahmen, ist in diesem Material mit entsprechenden Störfaktoren zu rechnen, die allerdings retrospektiv nicht mehr im einzelnen analysiert werden konnten. Durch den Vergleich mit unseren Ergebnissen nach Aderlaß, die ausschließlich an männlichen Versuchspersonen gewonnen wurden, läßt sich aber schließen, daß die Störwirkungen in Bezug auf das periodische Reagieren der Erythropoese nicht sehr bedeutsam gewesen sein können. In beiden Versuchsanordnungen überwog ein periodisches Verhalten, dessen Spektrum keine wesentlichen Unterschiede aufwies, und auch der Vergleich der individuellen Verlaufskurven ergab keine Anhalte für systematische Störeffekte. Es wäre durchaus möglich, daß störende Spontanschwankungen beim Auftreten reaktiver Perioden mehr oder weniger unterdrückt werden und erst nach deren Abklingen wieder hervortreten (vgl. HILDEBRANDT u. GEHLKEN 1961; HILDEBRANDT 1962 a, b).

Da die Höhenversuche alle in den Frühjahrsmonaten stattfanden, dürfte an der erythropoetischen Reaktion auch die von FRIEDLÄNDER & WIEDEMER (1929) und GRUNKE u. DIESING (1936) beschriebene Frühjahrsretikulozytose beteiligt sein. Diese Autoren fanden bei den meisten ihrer Versuchspersonen in den Frühjahrsmonaten eine erhöhte

Retikulozytenzahl und führten diesen Effekt auf die vermehrte bzw. intensivere Sonneneinstrahlung im aufsteigenden Jahr zurück. FRIEDLÄNDER & WIEDEMER (1929), TEPLOFF u. MESCHERITSKAJA (1932) und GRUNKE u. FROMMELT (1939) konnten diesen Effekt sowohl nach künstlicher als auch natürlicher UV-Bestrahlung beim Menschen nachweisen. Andererseits wiesen HEILMEYER et al. (1933) auf einen gegensätzlichen Effekt von UV-Strahlung und Höhenreiz hin. Erstere bewirke gleichzeitig einen erhöhten Zerfall der Erythrozyten, während bei Untersuchungen auf dem Zugspitzplatt (2650 m) eine eindeutige Hemmung der Hämolyse festgestellt worden sei. HEILMEYER et al. (1933) schrieben deshalb der UV-Strahlung im Vergleich zum Höhenreiz bei der erythropoetischen Reaktion eine untergeordnete Rolle zu.

Auch eine erhöhte körperliche Aktivität, wie sie besonders bei den Versuchsreihen H_2 und H_4 beteiligt war, hat einen Einfluß auf die Erythropoese (Lit.-Übersichten s. THÖRNER 1960; ROSKAMM et al. 1968; vgl. auch BALKE u. WELLS 1958; HOFF 1962; NÖCKER 1971). Dabei sind allerdings zwei Effekte zu unterscheiden: Zunächst eine kurzfristige Erhöhung der Retikulozytenzahl nach starker körperlicher Anstrengung (Lit.-Übersicht s. THÖRNER 1960; vgl. auch GERKE 1935; JEZLER u. VISCHER 1935). Diese muß auf eine ausschwemmende Wirkung des Adrenalins zurückgeführt werden, dessen Spiegel durch die sympathikotone Wirkung der Muskelarbeit erhöht wird. Dieser kurzfristigen Reaktion folgt eine längerfristige amphotone Phase (GARTMANN 1959), in der auch der Parasympathikotonus erhöht ist und zu einer Ausdehnung des roten Knochenmarks führen kann, wie sie in Tierversuchen nach längeren Trainingsbelastungen festgestellt wurde (KÜLBS 1912; THÖRNER 1929). Dieses Verhalten konnte auch pharmakologisch mittels Parasympathiko- und Sympathikomimetika nachgewiesen werden (GOLDECK u. SIEGEL 1948).

Beim Menschen stehen hierüber allerdings genauere Untersuchungen noch aus (NOVACKI 1974).

In Bezug auf die kurzfristige Adrenalinwirkung hat insbesondere GERKE (1935) darauf hingewiesen, daß dieser Retikulozytenanstieg nach wenigen Stunden wieder abgeklungen ist. Für unsere Höhenuntersuchungen, die jeweils am Morgen vor jeder körperlichen Anstrengung stattfanden, können sich also solche Frühreaktionen nicht störend ausgewirkt haben. Der Frühreaktion folgt in der Regel noch eine Phase geringerer Retikulozytenausschwemmung, zumal das Adrenalin eine hemmende Wirkung auf die Zellteilung (BULLOUGH & LAURENCE 1964) einschließlich der Erythropoese hat (Lit.-Übersicht s. HOFF 1962). So fanden HEILMEYER et al. (1933) frühmorgens am ersten Tage nach Höhengaufstieg einen fast völligen Schwund der Retikulozyten. Diesen initialen Abfall konnten wir bei unseren Untersuchungen, die ja nur in 1200 m (gegenüber 2650 m bei den Versuchen von HEILMEYER et al. 1933) stattfanden, nur in den Versuchsreihen H 4 und H 2 feststellen, bei denen zu dem Reiz des Höhengaufstieges noch derjenige der Muskularbeit hinzukam. Abb. 11 zeigte diesen Unterschied der initialen Phase bei Zusammenfassung der Retikulozytenverläufe der Versuchsreihen H 4 und H 2 im Vergleich zu derjenigen der Versuchsreihen H 3 und H 1.

In der Höhe besteht darüber hinaus durch zunehmende Kälte und Lufttrockenheit eine stärkere thermische Belastung durch respiratorische Wärme- und Feuchtigkeitsabgabe, die besonders bei sportlicher Aktivität durch die vertiefte Atmung zur Geltung kommen. Diese Belastung ist nach der Auffassung von WEIHE (1969) bis in eine Höhe von 5000 m für die Anpassungsvorgänge von größerer physiologischer Bedeutung als die Hypoxie.

Nicht nur körperliche Aktivität sondern auch psychischer

Streß haben bekanntlich einen Einfluß auf die Adrenalin-ausschüttung wie auf das Hypophysen-Nebennierenrindensystem. So ist es nicht verwunderlich, daß NICE (1937) im Tierversuch (Kaninchen) einen Anstieg der Retikulozytenzahl um bis zu 58 % während der Erregungsphase feststellte, den er auf eine schnellere Ausschüttung aus dem Knochenmark zurückführte.

Andererseits beobachteten SCHULTE-WISSERMANN et al. (1969) bei einer Kontrollgruppe von Versuchspersonen, die ohne Höhenwechsel eine Gemeinschaftsunterkunft bezog, Änderungen der Retikulozytenzahl, und zwar sowohl einen initialen Abfall mit nachfolgendem kontinuierlichem Anstieg als auch zyklische Schwankungen. Zur Erklärung dieses Effektes zogen die Autoren den Milieuwechsel "vom angespannten Semesterbetrieb zur Geborgenheit des Sanatoriums-aufenthaltes" heran (vgl. auch HILLE et al. 1968).

Nach solchen Beobachtungen kann eine Mitwirkung von psychischen Effekten an den erythropoetischen Reaktionen und insbesondere an den individuellen Unterschieden keineswegs ausgeschlossen werden.

Ferner ist bekannt, daß mit der Nahrung erythropoetisch wirksame Spurenelemente (Eisen, Kupfer, Kobalt, Mangan) und Vitamine (in der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit: C > D₂ > D > A) aufgenommen werden (Lit.-Übersichten s. SCHENG 1940; STUDER 1959; THÖRNER 1960; vgl. auch RUHENSTROTH-BAUER 1959). Deren Effekte lassen sich aber nur bei Zufuhr größerer Mengen, wie sie etwa bei medikamentöser Gabe erreicht werden, nachweisen. Obwohl derartige Medikamente von unseren Versuchspersonen nicht eingenommen wurden, kann eine Beteiligung auch von ernährungsbedingten Effekten an der unterschiedlichen Reaktionsweise der einzelnen Versuchspersonen bei den Aderlaßversuchen nicht ausgeschlossen werden, da hier im Gegensatz zu den Höhenversuchen keine gemeinsame Verpflegung möglich war.

2. Zu den Ergebnissen

a. Die Steigerung der Erythropoese nach Aderlaß und Höhenexposition

Die in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen über das Verhalten des erythropoetischen Systems nach Aderlaß und Höhengaufstieg stimmen in allen wesentlichen Punkten mit unseren eigenen Erfahrungen überein.

aa) Blutverlust

Nach der zusammenfassenden Übersicht von HEILMEYER (1970) erreicht der Abfall des Hämoglobingehaltes nach Blutverlust seinen Tiefpunkt im Bereich des dritten bis fünften Tages, da zunächst durch einen bereits nach einer halben Stunde einsetzenden (vgl. BAUMGARTL 1958), aber bis zu fünf Tagen anhaltenden Einstrom von Gewebswasser ein Verdünnungseffekt wirksam wird. Es findet also zunächst eine Kreislaufauffüllung auf Kosten eines Konzentrationsabfalls der Sauerstoffträger statt. Jedoch auch die Regenerationsvorgänge im Knochenmark, auf humoralem Wege über das Erythropoetin vermittelt, setzen bereits nach ein bis sechs Stunden ein (ERSLEV 1957, 1961; MATHÉ et BERNARD 1957), um dann einen Gipfel nach 48 Stunden zu erreichen (STOHLMAN u. BRECHER 1956; ERSLEV 1957). Im allgemeinen kommt es zwischen dem fünften und siebten Tag nach Blutverlust zu einem (ersten) Gipfel der Retikulozytenzahl im strömenden Blut (HEILMEYER 1970; vgl. auch FRIEDLANDER & WIEDEMER 1929; ERSLEV 1955; REIFF et al. 1958). Diese Daten beziehen sich allerdings meist auf sehr umfangreiche Blutverluste, die zu erheblichen Anstiegen der Retikulozytenzahl (bis zu 100 %o und mehr) führen, doch können auch bereits Blutverluste von 100 ml erythropoetisch wirksam werden (PIECHEL 1941).

Unsere eigenen Befunde stimmen insbesondere auch hinsichtlich des initialen Zeitverhaltens der erythropoetischen

Reaktion mit diesen Erfahrungen gut überein. Die periodische Gliederung des weiteren Reaktionsablaufs findet dagegen in der oben genannten Literatur meist keine Beachtung. Ein Vergleich hinsichtlich dieses Verhaltens der Erythropoese mit diesbezüglichen Ergebnissen anderer Autoren wird deshalb an späterer Stelle gesondert ange stellt werden.

Unter "optimalen Verhältnissen" soll die Zahl der Retikulozyten im strömenden Blut zwei bis vier Wochen nach dem Blutverlust zur Norm zurückgekehrt sein, während für eine völlige restitutio ad integrum normalerweise ein Zeitraum von sechs bis acht Wochen angesetzt wird (HEILMEYER 1970). Bei unserer Untersuchung fanden sich auch tatsächlich fünf Wochen nach Aderlaß noch erneute Steigerungen der Retikulozytenzahl. Da der erythropoetische Reiz (Erniedrigung des Hämoglobingehaltes) zu diesem Zeitpunkt aber bereits sehr gering war, muß die persistierende Erhöhung der Retikulozytenzahl wohl eher im Zusammenhang mit einer noch fortdauernden vegetativen Gesamtumschaltung (HOFF 1957, 1969; HILDEBRANDT 1969) gesehen werden. Dies auch schon deshalb, weil die teilweise persistierende Erniedrigung des Hämoglobingehaltes sowie die anhaltenden Steigerungen der Retikulozytenzahl vermutlich von der vegetativen Reaktionslage (Puls-Atem-Quotient) mitbestimmt wurden (vgl. Abb. 14 und Abschn. IV. 2. e.).

bb) Höhenexposition

Die Zunahme des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenkonzentration bei einem Höhengaufenthalt wurde erstmals von BERT (1882) und VIAULT (1890) gefunden. Diesen Beobachtungen schlossen sich umfangreiche Untersuchungen über Ursachen und Ausmaß der erythropoetischen Höhenwirkung an (Lit.-Übersichten s. KRUPSKY u. ALMASY 1937; REYNAFARJE et al. 1959; SCHMIDT-KESSEN 1962; WEIHE 1964; ROSKAMM

et al. 1968; SCHULTE-WISSERMAN et al. 1969; JUNGMAN 1971; WEIDEMANN 1972).

Es bestehen sehr unterschiedliche Auffassungen darüber, ab welcher Höhe sich eine echte Steigerung der Erythropoese findet. Den niedrigsten Wert in dieser Hinsicht gibt wohl MURALT (1944) an, der beobachtete, daß bei einigen seiner gesunden Versuchspersonen ein Höhenwechsel von 500 m eine leichte aber doch deutliche Blutbildveränderung auslöste (vgl. auch SCHMIDT-KESSEN 1962). Untersuchungen mit Übergang von ca. 200 auf 1000 m stellten GERKE (1935) sowie SCHULTE-WISSERMANN et al. (1969) an. (Diese sind also unseren Untersuchungen etwa vergleichbar). HURTADO et al. (1945) fanden, daß generell ein proportionales Verhalten der Erythrozytenkonzentration zu dem Grad der O_2 -Partialdrucksenkung sowie zu Dauer und Kontinuität des Aufenthaltes besteht. Jedoch wies MURALT (1958) darauf hin, daß die Erythropoese in natürlicher Umgebung (sprich: Gebirgsklima) bereits früher und stärker anspricht als bei Untersuchungen mit entsprechend erniedrigtem O_2 -Partialdruck in der Klimakammer (vgl. auch ROSKAMM et al. 1968). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß in der Höhe nicht nur der O_2 -Partialdruck herabgesetzt ist, sondern noch andere Klimagrößen, wie etwa Temperatur, Wasserdampfdruck usw. (vgl. WEIHE 1969; s. auch Abschn. IV. 1. c.). Solche Faktoren dürften mitverantwortlich sein für die so unterschiedlichen Befunde in Bezug auf die für eine Erythropoese Steigerung erforderliche Mindesthöhe (vgl. SCHMIDT-KESSEN 1962; SCHULTE-WISSERMAN et al. 1969).

Die Stimulierung der Erythropoese auf humoralem Wege über das Erythropoetin setzt etwa zum selben Zeitpunkt ein wie nach einem Aderlaß, um dann auch nach 48 Stunden einen (vermutlich ersten) Gipfel zu erreichen (STOHLMAN 1959; PRENTICE & MIRAND 1961; REYNAFARJE 1967). Eine Vermehrung der roten Vorstufen im Knochenmark läßt sich erst nach zwei Tagen erkennen; so lange werden auch die

Retikulozyten im Knochenmark zurückgehalten (SAATHOFF 1950). Seine Höchstwerte erreicht der Retikulozytenanstieg nach KAULBERSZ (1933) und GERKE (1935) sowie REYNAFARJE et al. (1959) erst nach zehn bis vierzehn Tagen, was mit unseren Versuchsreihen H_4 und H_3 gut übereinstimmt. Andererseits beobachteten HEILMEYER et al. (1933) sowie SCHULTE-WISSERMANN et al. (1969) einen eher etwas früheren ersten Gipfel um den siebten bis achten Tag, wie aus dem Vergleich der Abb. 22 hervorgeht. Hier sind die von HEILMEYER et al. (1933) in 2650 m sowie die von SCHULTE-WISSERMANN et al. (1969) in 1000 m gefundenen Verlaufskurven der Retikulozytenzahl unseren Befunden bei vier-wöchigem Höhengenaufenthalt in 1200 m gegenübergestellt. Dazu wurden die Ordinaten vergleichbar gemacht. Das verzögerte Einsetzen der Retikulozytenausschwemmung und das erste Maximum am Ende der ersten bzw. Anfang der zweiten Woche stimmen in großen Zügen überein, wobei hinsichtlich der Höhe des Retikulozytenanstiegs eine Abhängigkeit von der Größe des Höhenwechsels deutlich ist. Die Dauer der erythropoetischen Reaktion ist allerdings nicht vergleichbar, da die Expositionszeiten unterschiedlich waren. In allen drei Fällen finden sich aber auch nach der Rückkehr ins Tal noch Steigerungen der Retikulozytenzahl bzw. neue Schübe.

Wiederum ähnlich der Reaktionsweise nach Aderlaß wird für die wichtigsten Anpassungsvorgänge im Höhenklima ein Zeitraum von mehr als vier Wochen angesetzt (JUNGMANN 1971), auch wenn sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht als vollständig abgeschlossen betrachtet werden können. Die optimale Leistungsfähigkeit wird erst nach vielen Monaten erreicht (HELLRIEGEL 1966).

b. Zur Reaktionsperiodik des erythropoetischen Systems

Als bevorzugte Periodendauern wurden von uns insbesondere eine solche von sechs bis acht Tagen sowie, nach

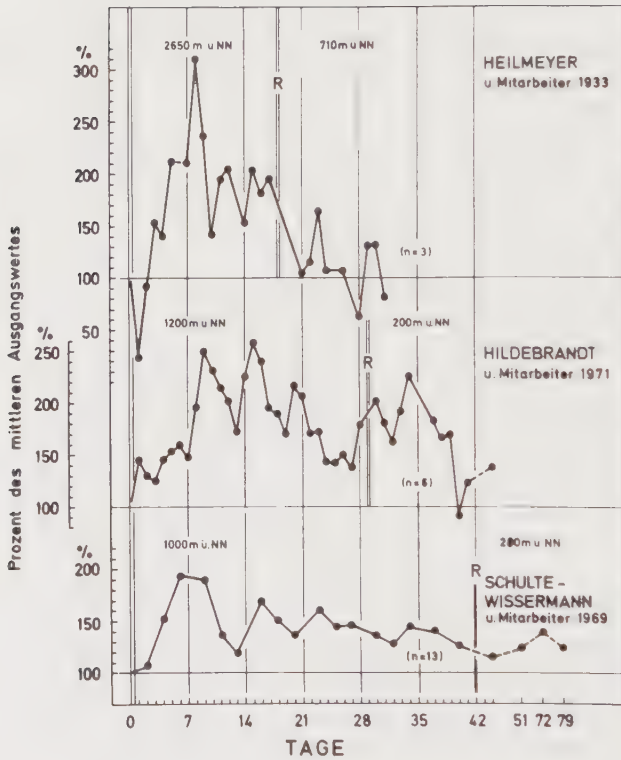


Abb. 22: Mittlere Verläufe der Retikulozytenzahl bei unterschiedlich großer Höhenexposition während und nach Aufhalten verschiedener Dauer. Ordinaten in Prozent des mittleren Ausgangswertes. = R = : Tag der Rückkehr. (Nach Daten von HEILMEYER et al. 1933, HILDEBRANDT et al. 1971, sowie SCHULTE-WISSERMANN et al. 1969).

Ausgleich der kürzeren Schwankungen durch einmalige gleitende Siebenermittlung, eine solche von etwa neunzehn bis einundzwanzig Tagen gefunden. Daneben ergaben sich auch kleinere Häufigkeitsmaxima bei etwa fünf und zehn Tagen Periodendauer. Bevorzugte Zeitpunkte für krisenhafte Gipfel der Retikulozytenzahl waren, insbesondere nach Aderlaß, der siebte, vierzehnte, einundzwanzigste und achtundzwanzigste Tag nach dem Eingriff.

Unseres Wissens liegen noch keine gezielten Untersuchungen beim Menschen vor, die nach Aderlaß oder Höhenreiz zyklische Eigenschaften der Erythropoese und ihre Periodendauern darstellen. HILLMAN (1969) hat zwar bei gesunden Versuchspersonen durch fortlaufende kleine Aderlässe "steady-state"-Bedingungen mit einem Hämatokritwert von 35 % bzw. 25 % eingestellt, wobei sich die Knochenmarkproduktion asymptotisch auf ein bestimmtes Niveau einpendelte; auf die überlagerte periodische Gliederung des Verlaufs ging er jedoch nicht ein. HARMS (1963) hatte wohl erstmals einen schubweisen Ausstoß von Retikulozyten am Kaninchen beschrieben, und zwar nach einem Aderlaß von 20 % des Blutvolumens bei zunächst zwei-stündlichen, dann täglichen Messungen über 15 Tage. Er beobachtete eine relativ schnelle Periodik, wobei das Hauptmaximum am vierten Tag bereits die dritte Krise war. Die anfänglich schnellen Schwankungen bei dichter Beobachtungsfolge weisen auf ausgeprägte Tagesgänge während der Anstiegsphase der Retikulozytenzahl hin. Die frühe Lage des Hauptgipfels am vierten Tag spricht für ein labil überschießendes, reaktives Verhalten der Tiere und dürfte vor allem an der vorzeitigen Ausschüttung unreifer Retikulozyten (Linksverschiebung) liegen. Die Tierversuche von HARMS (1936) können unsere Befunde also prinzipiell hinsichtlich der periodischen Natur des reaktiven Ablaufs der Erythropoese unterstützen.

SCHULTE-WISSERMANN et al. (1969) haben bei einem Höhenübergang von 280 auf 1000 m einen Einschwingungsvorgang der Retikulozytenzahl mit Dämpfung der Amplitude beschrieben und an der mittleren Verlaufskurve eine Schwingungsdauer von Maximum zu Maximum mit zehn bis zwölf Tagen angegeben. Es sind aber auch deutlich Periodendauern von sieben bis acht Tagen in der Kurve enthalten, wie man aus Abb. 22 entnehmen kann. HEILMEYER et al. (1933) gingen dagegen auf die Schwankungen der Retikulozytenzahl nicht ein. Auch war der Höhenaufenthalt (in 2650 m) mit 18 Tagen zu kurz, um Angaben über die Periodendauer machen zu können. Nach den mitgeteilten Einzelverläufen reagierten zwei der drei Versuchspersonen mit einer gedämpften Periodik nach einem Hauptmaximum am siebten bis achten Tag, während die dritte Versuchsperson erst am zehnten Tag einen flachen Gipfel erreichte. Dieses individuell unterschiedliche Verhalten entspricht gut unseren Befunden nach Aderlaß und Höhenreiz; daß aber trotz aller Unterschiedlichkeit der Reaktion eine etwa siebentägige Periodik überwiegt, wird durch die Darstellung dieser Untersuchungen zunächst nicht deutlich.

Hinweise auf eine periodische Regulation des regenerativen Wachstums mit einer Periodendauer von sehr genau sieben Tagen ergaben dagegen die tierexperimentellen Versuche von HÜBNER (1967, 1969). Unabhängig von Reizart und -stärke fand er sehr schmalbasige Wachstumsgipfel am zweiten, neunten, sechzehnten usw. Tag. An diesen Tagen fanden wir gerade Häufungen der Minima der Retikulozytenzahl. Die zeitliche Differenz zu den Gipfelpunkten der Retikulozytenausschwemmung (am siebten, vierzehnten, einundzwanzigsten usw. Tag) von vier bis fünf Tagen entspricht der Reifungszeit der erythropoetischen Vorstufen im Knochenmark (vgl. HULSE 1963; STOHLMAN 1962; u. a.).

Diese Phasenverschiebung von Wachstum und Ausschwemmung, die also bereits mit der benötigten Reifungszeit begründet werden könnte, weist darüber hinaus auf ein Abwechseln von trophotropen und ergotropen Phasen im Reaktionsablauf, wie sie aus Untersuchungen im Verlauf von Bäder- und Klimakuren seit langem gut bekannt sind (HILDEBRANDT 1953; 1960 a; HILDEBRANDT u. GEHLKEN 1961; ENGEL et al. 1963; HILDEBRANDT et al. 1967; u. a.). Hier finden sich in den ergotropen Phasen der Reaktionsperiodik z. B. krisenhafte Häufungen von subjektiven Befindensstörungen wie Abgeschlagenheit, innere Unruhe, Einschlaf- und Durchschlafstörungen, aber auch Extremabweichungen messbarer psychischer Größen, wie Reaktionszeit, Merkfähigkeit und tägliche Schrittzahl (Bewegungslust- bzw. Unlust), sowie schließlich von Funktionsgrößen wie Grundumsatz, Rektaltemperatur und Ruhepulsfrequenz (HILDEBRANDT u. GEHLKEN 1961; ENGEL et al. 1963; HILDEBRANDT et al. 1967; u. a.). Dazwischen liegen "rückläufige", in der Reaktionslage mehr trophotrope Phasen (vgl. ENGEL et al. 1963).

Auch die Reaktionsperiodik des Kurverlaufs erfolgt überwiegend in siebentägigem Rhythmus (Lit.-Übersicht s. HILDEBRANDT 1962 a, 1968; JUNGMAN 1962), jedoch besteht eine systematische Abhängigkeit der Circaseptan-Periodik von der vegetativen Reaktionslage (vgl. Abschn. III. 3. und IV. 2. e.) und vom biologischen Jahreszyklus (Lit.-Übersicht s. HILDEBRANDT u. FRANK 1974; vgl. auch HILDEBRANDT 1956, 1962 a; GOEBEL 1971; u. a.). Dies weist darauf hin, daß diese Periodik nicht auf banalen Effekten des äußeren Wochenrhythmus beruht (PONTOPPIDAN 1967; HILDEBRANDT u. FRANK 1974).

Insgesamt machen diese Untersuchungen die besondere Bedeutung der Circaseptan-Periodik für die Gliederung reaktiver Abläufe deutlich. Auch frühere Autoren sahen bereits in dem Wochenrhythmus und seinen Multiplen, beson-

ders den Periodendauern von einundzwanzig und achtundzwanzig Tagen ein grundlegendes Zeitmaß biologischer Ordnung (LAYKOCK 1842, 1843; SCHATZ 1904, 1909, 1910; RIEBOLD 1942; TIETZE 1953; DÉRER 1956; HALBERG et al. 1965; vgl. auch KLEITMAN 1949). Sie fanden diese Periodendauern insbesondere im generativen Bereich, aber auch gerade im Ablauf von Krankheiten.

So wurde z. B. von MINOT (1936) und POHLE (1939) die Kopplung einer Lymphozytose bzw. einer sekundären Trombopenie an den achtundzwanzig-tägigen Menstruationszyklus beobachtet (REIMANN 1971; vgl. auch MORLEY 1966). MORLEY (1966) beschrieb bei gesunden männlichen Versuchspersonen für die weiße Reihe der Blutkörperchen ein spontanzyklisches Verhalten mit einer Periodendauer zwischen vierzehn und dreiundzwanzig Tagen (im Mittel von 20 Tagen). Eine dominante Periodendauer war allerdings nur bei acht von elf Probanden statistisch zu sichern (bei einer Versuchsperson erst bei einem zweiten Versuch). Die Periodik des blutbildenden Systems bewegte sich dabei also an der Grenze zwischen Stabilität und kontinuierlicher Oscillation (vgl. MORLEY & STOHLMAN 1969; MORLEY et al. 1970). Diese Circavigintan-Periodik (20 +/- 3 Tage; HALBERG et al. 1965) erscheint besonders auch in Krankheitsverläufen. So berichtete REIMANN (1971) über 89 Fälle von primärer periodischer Neutropenie mit einer Periodendauer von meistens zwanzig bis einundzwanzig Tagen. Eine weitere Häufung fand sich bei einer Periodendauer um 28 Tage. ORR et al. (1968) beschrieben bei Kaninchen während einer künstlich erzeugten hämolytischen Anämie mittels kontinuierlicher Gaben von Iso-Antikörpern Schwankungen der Retikulozytenzahl mit einer Periodendauer von durchschnittlich achtzehn Tagen, die sie über einen Zeitraum von bis zu 300 Tagen verfolgt haben. Die Periodendauer von ca. einundzwanzig Tagen läßt sich durch Über-

lagerung von sieben- und zehn-/elf-tägigen Perioden entstanden denken, die gemeinsam ausgelöst wurden (vgl. HILDEBRANDT u. GEHLKEN 1961). Schließlich findet sich auch eine Periodendauer von 14 Tagen: MORLEY & STOHLMAN (1969) beschrieben bei Hunden eine Spontanperiodik der Erythropoese von vierzehn Tagen, während ASHBY (1948) vierzehn-tägige zyklische Schwankungen der Erythrozyten auch beim Menschen beobachtete (vgl. auch REIMANN 1971). Die Existenz einer Periodenordnung von sieben, vierzehn, einundzwanzig und achtundzwanzig Tagen wird im Prinzip besonders schön bestätigt durch die Darstellung einer Häufigkeitsverteilung der Periodendauern in Fieberkurven bei 123 Patienten mit Fieber als Hauptsymptom (RICHTER 1960; vgl. auch ASK-UPMARK 1936), wie sie in Abb. 23 wiedergegeben ist.

Insgesamt kann gesagt werden, daß unsere Ergebnisse hinsichtlich der Periodik den adaptiven Prozessen, wie sie im Kurverlauf beobachtet werden, entsprechen, aber auch mit den tierexperimentellen Laboratoriumsversuchen von HÜBNER (1967, 1969) in Übereinstimmung stehen. Darüberhinaus wurde durch den Vergleich mit anderen Untersuchungen deutlich, daß das Periodensystem von sieben, vierzehn, einundzwanzig und achtundzwanzig Tagen ein grundlegend ordnendes Element der trophischen und generativen Vorgänge sowie auch von Krankheitsabläufen darstellt.

c. Vergleich des Reaktionsablaufs nach Aderlaß und Höhenreiz

Die beiden von uns vergleichend untersuchten Reizeinwirkungen zur Auslösung einer erythropoetischen Reaktion unterschieden sich im Prinzip vor allem dadurch, daß bei dem Aderlaßversuch die O_2 -Transportkapazität des Blutes künstlich vermindert wurde, wohingegen bei dem Höhenreiz eine über das normale Maß hinaus gehende Erhöhung der O_2 -Transportkapazität eintreten muß, um trotz des

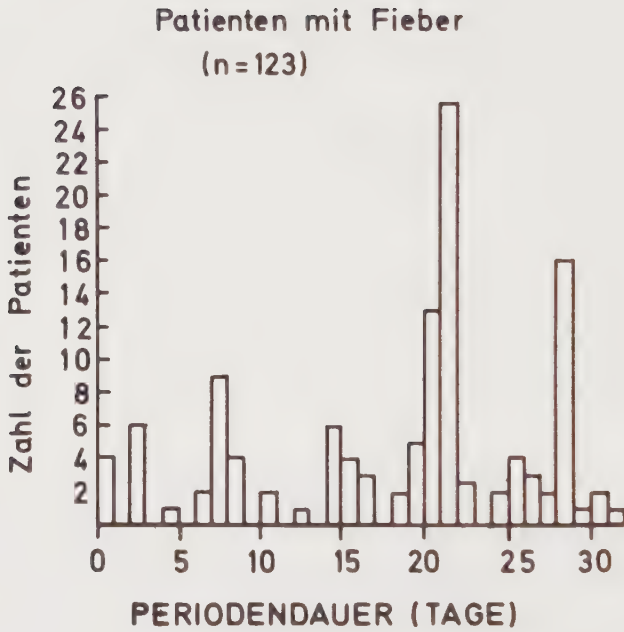


Abb. 23: Häufigkeitsverteilung der Periodendauern aus den Fieberkurven von 123 Patienten mit Fieber als Hauptsymptom (nach RICHTER 1960).

verminderten O_2 -Partialdrucks eine normale Sauerstoffversorgung der Gewebe sicherzustellen. Der Aderlaß induziert ein regeneratisches Wachstum, das zu einer Normalisierung der Konzentration der Zellbestandteile des Blutes führt, während die Reaktion auf den Höhenreiz als kompensatorisches Wachstum bezeichnet werden muß und eine physiologische Adaptation darstellt (BARBASHOVA 1964; HENSEL u. HILDEBRANDT 1964; vgl. auch ROSKAMM et al. 1968).

Beim Vergleich der mittleren Verläufe der Retikulozytenzahl zeichnet sich als auffälligster Unterschied gegenüber dem Aderlaßversuch bei den Höheng Aufenthalten eine Verspätung der Gipfelpunkte ab, die sich hier erst am achten/neunten Tag und fünfzehnten/sechzehnten Tag finden. Die absoluten Maxima werden erst am Beginn der dritten Woche erreicht. Dies selbst dann, wenn, wie bei der Versuchsreihe H_2 , die Probanden zu diesem Zeitpunkt bereits wieder ins Tal zurückgekehrt waren. (Der einwöchige Höheng Aufenthalt ist hierfür allerdings nicht ausreichend). Etwa in der fünften Woche nach den Höheng aufstiegen zeigt sich ein abermaliger Retikulozytenanstieg, und zwar merkwürdigerweise weitgehend unabhängig von der Aufenthaltsdauer, so daß es fraglich erscheint, ob es sich hierbei um einen "Rückkehreffekt" (Lit.-Über-sichten s. JUNG-MANN 1962; HILDEBRANDT 1972 a) handelt, wie man zunächst vermuten könnte. Es dürfte sich hierbei eher um einen späten Bestandteil der Gesamtreaktion handeln, zumal sich in den Einzelverläufen nach Aderlaß in der fünften Woche ebenfalls noch größere Anstiege der Retikulozyten finden (vgl. Abb. 2). Nach dem einwöchigen Aufenthalt, bei dem die Rückkehr schon während der Anstiegsphase erfolgte, wird eine stärkere Verminderung der erythropoetischen Aktivität in der Nachbeobachtungszeit deutlich.

In der Verteilung der Maxima und Minima ist nur bei dem vier-wöchigen Höhengenaufenthalt eine charakteristische Häufung der Maxima am neunten und neunzehnten/zwanzigsten Tag zu erkennen, gegenüber der Bevorzugung des siebten, vierzehnten, einundzwanzigsten und achtundzwanzigsten Tages nach dem Aderlaß. Bei dem drei-wöchigen Höhengenaufenthalt verliefen sämtliche Kurven sehr flach, was in erster Linie darauf zurückgeführt werden kann, daß hier in der ersten Woche keine und auch späterhin keine so gleichmäßige sportliche Betätigung ausgeübt wurde (vgl. Abschn. IV. 1. c.). Der initiale Reizanstoß durch den Höhenübergang von etwa 1000 m allein war offenbar zu gering für die Ausbildung einer charakteristischen periodischen Gliederung. Insgesamt läßt sich im Vergleich zum Aderlaß während der Höhengenaufenthalte bei schwächerer initialer Reaktion ein verzögertes Ansteigen der Retikulozyten mit eher aufschwingenden Amplituden erkennen. Diese Form entspricht mehr dem vagotonen Kurventyp bei Kurverläufen (vgl. HILDEBRANDT 1968; BAIER et al. 1974 u.a.).

In Abb. 24 ist das Spektrum der direkt gemessenen Periodendauern der Retikulozytenschwankungen nach 500 ml Aderlaß (oben) der Zusammenfassung der Periodendauern aus den vier Höhenversuchsreihen (unten) gegenübergestellt. Die große Ähnlichkeit beider Häufigkeitsverteilungen wird in dieser Zusammenstellung besonders deutlich. Ein genauerer Vergleich der Höhengenaufenthalte untereinander ergibt allerdings auch Unterschiede. So lassen sich bei den kürzeren Höhengenaufenthalten kaum lange Periodendauern abgrenzen. Hier liegt das Hauptgewicht auf einer Circaseptan-Periodik. Bei dem vier-wöchigen Höhengenaufenthalt hingegen sind die circavigintanen Periodendauern etwa ebenso häufig wie die circaseptanen. Erstere sind also bei genügend langem Höhengenaufenthalt gegenüber dem Aderlaßversuch sogar relativ häufiger. Auch bei lang-

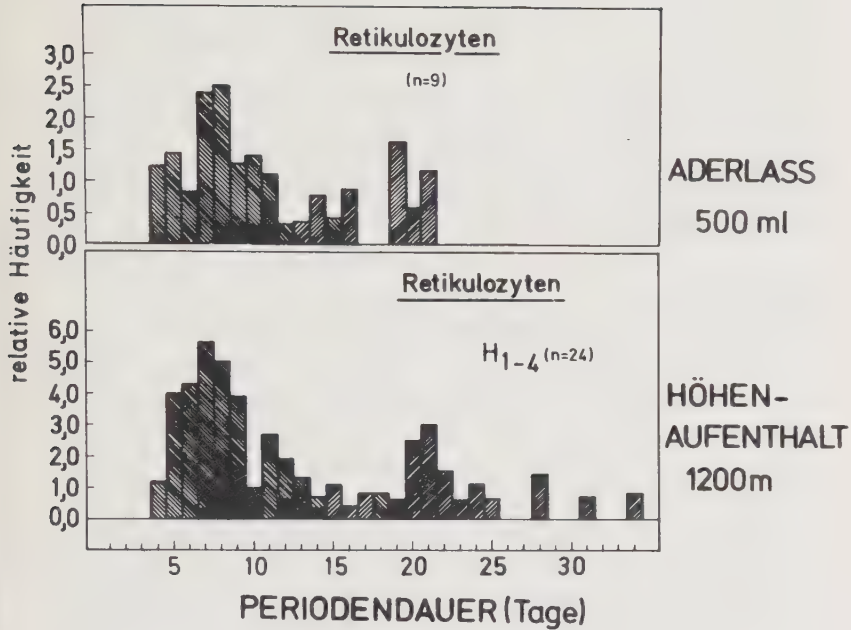


Abb. 24: Gegenüberstellung der relativen Häufigkeitsverteilung der Periodendauern (Maxima- und Minima-Abstände) aus den individuellen Verläufen der Retikulozytenzahl nach 500 ml Aderlaß (oben) und derjenigen nach Zusammenfassung der Periodendauern aus allen vier Höhenversuchsreihen (unten). (Vgl. dazu Abb. 9 und Abb. 13).

fristigen Krankheitsverläufen (REIMANN 1971; RICHTER 1960 u.a.), wo eine dauernd einwirkende Noxe angenommen werden muß, fanden sich ja (vgl. Abschn. IV 2. b.) gehäuft circavigintane Periodendauern. Daß diese auch nach Aderlaß, wenn auch schwächer, in Erscheinung treten, weist darauf hin, daß auch ein Aderlaß von 500 ml längerfristig anhaltende Umstellungen verursachen kann. Im gleichen Sinne muß die über fünf Wochen hinaus bestehende Erhöhung der Retikulozytenzahl gedeutet werden.

d. Regelung der Erythropoese und reaktive Periodik

Aus den vorstehenden Überlegungen wird deutlich, daß die Erythropoese auf verschiedene Reizanstöße mit einer gedämpft ausklingenden Reaktionsperiodik von ähnlicher Größenordnung reagiert. Es handelt sich hierbei um sog. "reaktive Perioden" (HILDEBRANDT 1962 a und b), d. h. um durch Reiz ausgelöste und nur vorübergehend auftretende periodische Reaktionsabläufe. Dabei können sich gleichzeitig mehrere gedämpfte Schwingungen von verschiedener Periodendauer überlagern, so daß kompliziertere Verlaufsformen erscheinen (vgl. HILDEBRANDT u. GEHLKEN 1961). Ferner ist aufgefallen, daß die Periodenlängen des reaktiven Verlaufs meist in einem einfachen ganzzahligen submultiplen Verhältnis zu übergeordneten Spontanrhythmen stehen (HILDEBRANDT 1961, 1962 a und b). Die reaktive Periodik unterscheidet sich von der Spontanrhythmik a) durch die Dämpfung der Amplitude, b) durch den zeitlichen Zusammenhang mit einem Reizereignis und c) durch die Periodendauer.

Eine Erklärung dieser Form der Reaktion wird heute meist durch regeltheoretische Überlegungen gesucht (DRISCHEL 1952/53, 1954; KEIDEL 1970; RENSING 1973). Unter diesem Gesichtspunkt stellt sich die periodisch gedämpfte

Schwingung nur als ein besonderer Fall der Regelung dar, nämlich als derjenige zwischen aperiodischer Dämpfung und Instabilität des Systems.

Die Regelung der Erythropoese bzw. der Erythrozytenzahl hat zusammenfassend RUHENSTROTH-BAUER (1959) dargestellt (vgl. auch HEIMPEL 1968). Von dem humoralen Aspekt aus (Erythropoetin) bestehen von GRANT & ROOT (1952), STOHLMAN (1962 a, b), REMMELE (1963) sowie GANZONI (1970) u.a. zusammenfassende Darstellungen. HOFF (1959, 1962) hat sich dagegen hauptsächlich mit der zentral-nervösen, vegetativen Regulation der Erythropoese (im Sinne von Funktionskreisen) beschäftigt (vgl. auch KOMIYA 1956). Die hormonale Beeinflussung der Erythropoese (Cortison, Thyroxin, Testosteron usw.) ist nur von unspezifischer Art (vgl. HAUS 1959; HOFF 1959; REMMELE 1969).

Zahlreiche Experimente wurden angestellt, um zu prüfen, inwieweit insbesondere Zentren des Stammhirnbereichs einen Einfluß auf die Erythropoese haben. So konnte DENECKE (1935) durch Diathermie der Schläfengegend (Stammganglien) bei Gesunden und insbesondere bei gewissen Anämiformen Retikulozytensteigerungen auf das dreibis sechs-fache erzielen, wobei er annahm, daß die vermehrte Ausschüttung auch eine vermehrte Neubildung nach sich zieht. SEIP (1953) gab eine Übersicht über Polycythämiefälle bei Störungen im Stammhirn, so etwa bei Tumoren, Enzephalitis oder Fällen von Narkolepsie. HOFF (1959) betonte, daß zwischen dem nervösen Reiz und der Reaktion des Knochenmarkes immer ein humoraler Faktor eingeschaltet ist, der auch unabhängig von der zentralen Steuerung arbeiten könne. So zeigten Experimente von RUHENSTROTH-BAUER (1950), daß die Erythropoese auf Aderlaß auch nach einer Rückenmarksdurchschneidung anspricht. Weiterhin ist seit langem bekannt, daß in Fällen von Aortenisthmusstenose, bei denen nur die untere Körperhälfte minderdurchblutet ist, sich eine Polycythämie entwickelt.

Aus letzterem Befund geht unmittelbar hervor, daß sich auch in der Peripherie, regeltechnisch gesprochen, ein Fühler für den O_2 -Mangel befindet. Dieser wird heute im juxtaglomerulären Apparat der Niere vermutet (MITUS et al. 1968).

Die Hypoxie dieser Strukturen ist also der gemeinsame Nenner aller erythropoetisch wirkenden Reize (Aderlaß, Hämolyse, Senkung des O_2 -Partialdrucks in der Atemluft, Kobalt, Thyroxin).

Viele Experimente sprechen auch für die Niere als Bildungsort des Erythropoetins, das für die Einleitung der Differenzierung der Knochenmarksstammzellen in den "erythropoetischen Kanal" verantwortlich gemacht wird (vgl. REMMELE 1963; GANZONI 1970). Es bewirkt aber auch eine vorzeitige Ausschwenkung der Retikulozyten (Linksverschiebung). Das Erythropoetin ist also regelungstechnisch betrachtet der "Mediator" (Stellglied) eines einfachen Rückkoppelungsmechanismus zwischen Niere und Knochenmark (ERSLEV 1964). Dieser kann allerdings, wie oben bereits erwähnt wurde, auch durch Zentren im Stammhirn und durch zentralvegetative Bahnen beeinflusst werden (Führungsgröße).

Nach diesem kurzen Ausblick auf die verschiedenen Elemente der Erythropoese und ihrer Steuerung sei hier nun näher auf zwei unterschiedliche Ansätze von regelungstechnischen Modellen eingegangen. KIRK et al. (1968, 1970) und DÜCHTING (1973, 1974) haben Nachbildungen des Erythropoeseregelkreises mit Hilfe eines Digitalrechners erstellt, da sie das erythropoetische System und seine Schwingungseigenschaften als hierfür besonders geeignet ansahen. KIRK et al. (1968) gingen von zwei ineinandergreifenden Regelkreisen aus: der Stammzellenpopulation und ihrer Kontrolle (Chalon-Faktor, als Mitosehemmer)

und der Erythrozytenpopulation und ihrer Kontrolle (Erythropoetin) wobei sie die Stammzellenpopulation als den zentralen Verknüpfungspunkt darstellten.

Die Funktionen dieser vier voneinander abhängigen Variablen wurden durch vier gekoppelte Differentialgleichungen beschrieben. Feste Eingangsgrößen für den Computer waren dabei: die Lebenszeit der Erythrozyten und der Retikulozyten, die numerischen Werte der vier Hauptvariablen, die diese unter "steady state"-Bedingungen haben, sowie unabhängige Konstanten und besondere Funktionen für den Abbau der Erythrozyten und die Reifung der Retikulozyten. Der numerische Wert einiger Konstanten mußte zunächst offengelassen und experimentell ermittelt werden, wobei der Vergleich theoretischer und tatsächlich gemessener Verlaufskurven zur Optimierung diente. Prinzipiell konnte so der Nachweis erbracht werden, daß die zeitlichen Schwankungen der Erythrozyten bzw. Retikulozyten und der Knochenmarksstammzellen, wie sie unter den verschiedensten Bedingungen auftreten, mit Hilfe der von KIRK et al. (1968) erstellten mathematischen Formulierungen nachgebildet werden können.

DÜCHTING (1973, 1974) ging dagegen zunächst nur von einem einfachen Regelkreis aus, indem er keine getrennte Kontrolle des Stammzellenspeichers einführte. Aber auch er versuchte nach dem "Prinzip des Modellabgleichs rückwärts Schlüsse auf die unbekannten Parameter und charakteristischen Meßwerte" zu ziehen. Darüber hinaus analysierte er die Stabilitätsbedingungen des Regelkreises unter der Annahme einer gestörten Rückkoppelung, d.h. bei dauernder Produktion im Stammzellenspeicher, um auch das geschwulstartige Wachstum der Erythrozyten (Polycythemia vera) einzubeziehen. Wie DÜCHTING (1974) beschrieb, können auch unter diesen Bedingungen stabile Verhältnisse erzielt werden, wenn die Verstärkungsfaktoren im

Stammzellen- und/oder im Reifungsspeicher entsprechend verkleinert werden bzw. die mittlere Lebensdauer der Erythrozyten gesenkt wird. Daraus ergeben sich Hinweise auf verschiedene Wege einer kausalen Therapie. Hier wird also bereits versucht, aus der Modellbildung Konsequenzen für die Praxis zu ziehen.

Als Regelgröße verwendeten sowohl KIRK et al. (1968) als auch DÜCHTING (1973, 1974) die Erythrozytenpopulation (Gesamtzahl der Erythrozyten). Von den Nierenstrukturen kann aber sicher nur ein Minderangebot an Sauerstoff erfaßt werden, das neben der Anzahl der Erythrozyten auch von der Durchblutungsgröße sowie von der O_2 -Transportkapazität der Erythrozyten abhängt. Letztere ist wiederum abhängig von Hämoglobingehalt und O_2 -Affinität des Hämoglobins (pH-Wert des Blutes). Der effektive O_2 -Gehalt des Blutes wird darüberhinaus natürlich auch von den Ventilations-, Perfusions- und Diffusionsbedingungen der Lunge mitbestimmt. Somit ist über die Funktion der Erythrozyten eine "Vermaschung" mit praktisch allen anderen Systemen des Organismus gegeben.

Bei solchen vermaschten Systemen von Regelkreisen (vgl. dazu KEIDEL 1970) tritt jedoch das Problem auf, daß die Regelung eines Systems jeweils eine Störung des anderen Systems beinhaltet. Es würde sozusagen ein Kampf aller gegen alle auftreten, wenn nicht auch die Priorität der Regelgrößen in ihrer Wichtigkeit für den Gesamtorganismus festgelegt wäre. Das bedeutet aber, daß es so etwas wie eine hierarchische Struktur der Regelkreise geben muß, in die sie eingegliedert sind.

Neben diesem Ordnungsgefüge gibt es aber auch eine Zeitstruktur, durch welche das Auf und Ab der einzelnen Funktionen aufeinander abgestimmt wird (Zeitgestalt: GROTE 1955). Auf eine Frequenz- und Phasenordnung (Koordination: v. HOLST 1939) innerhalb der Spontanperiodik hat HILDE-

BRANDT (1969 u.a.) immer wieder hingewiesen.

So bedeutet z. B. das Bestehen von einfachen ganzzahligen Verhältnissen der Periodendauern verschiedener Funktionssysteme für den Organismus eine höhere Stufe der Ordnung. Das wirkt sich z.B. so aus, daß Versuchspersonen mit ganzzahligem Ausgangswert des Puls-Atem-Quotienten und besonders diejenigen mit einem Puls-Atem-Quotienten von vier, eine besonders kleine Regelfläche der Pulsfrequenz nach einer Auslenkung durch eine kurze Arbeitsbelastung besitzen (vgl. HILDEBRANDT 1960 b, 1961). Der Organismus kann also durch das Ordnungsprinzip den Leistungsaufwand einschränken. Diese Erhöhung der Ökonomie wird besonders während der Erholungsphase der Nachtstunden oder auch während eines Kuraufenthaltes wirksam. Es stellt sich natürlicherweise immer wieder eine erhöhte zeitliche Ordnung ein. Diese "Selbstordnungskräfte" stehen in einem polaren Verhältnis zu der Bedarfsregulation, die erforderlich ist, um den Organismus auf bestimmte Einzelleistungen einzustellen (vgl. HILDEBRANDT 1961, 1966).

Wie wir am Eingang dieses Kapitels bereits erwähnten, steht auch die reaktive Periodik, zumindest in einigen Fällen, durch ein ganzzahliges Verhältnis mit der Sontanperiodik zeitlich in Koordination (vgl. HILDEBRANDT 1961, 1962 a, b). MENZEL (1955) stellte in diesem Zusammenhang fest, daß verschiedene Organfunktionen, die normalerweise einen 24-Stundenrhythmus zeigen, bei besonderer Belastung wie z.B. Krankheit eine "schnellere Gangart" einschlagen. Er fand zwölf-, acht- und sechsstündige zyklische Schwankungen, die er als Submultiple der 24-Stundenperiodik kennzeichnete. Aber auch die normalen Tagesgänge der Puls- und Atemfrequenz erfahren durch einen morgendlichen Anstoß eine sechs-, acht- und zwölf-stündige reaktive Überlagerung (HILDEBRANDT 1962 b).

Die kürzeren Periodenlängen bevorzugen also Frequenzen, durch die sie in einem einfachen ganzzahligen Verhältnis zu den längeren spontanen Perioden stehen. Letztere haben demnach auf den Ablauf der reaktiven Periodik einen ordnenden Einfluß (HILDEBRANDT 1961, 1962 a, b, 1968). Dies gewinnt noch dadurch an Bedeutung, als die längeren Periodendauern eine größere endogene Persistenz besitzen und darüber hinaus dem stabilisierenden Einfluß äußerer periodischer Zeitgeber unterliegen (Tages- und Jahresgänge; vgl. HILDEBRANDT 1961, 1962 a, 1966). Die Periodendauern im höherfrequenten Bereich sind dagegen je nach den Erfordernissen sehr variabel und dienen somit einer Bedarfsregelung (vgl. HILDEBRANDT 1961, 1962 a, 1966).

Die von uns beschriebenen, vorwiegend sieben-tägigen Perioden sind möglicherweise Submultiple einer 28-tägigen Spontanperiodik, die nach verschiedenen Autoren auch beim Manne angetroffen werden kann (HILDEBRANDT 1961, 1962 a, b; vgl. auch Abschn. IV. 2. b.; SCHATZ 1904; HERSEY 1932, 1935; RIEBOLD 1940; KLEITMAN 1949; TIETZE 1953; CRAMMER 1959; RICHTER 1960; HALBERG et al. 1965; REIMANN 1971). Letztlich weist auch die Tatsache, daß die Periodenlänge der reaktiven Periodik von der vegetativen Ausgangslage und der Jahreszeit abhängig ist (HILDEBRANDT u. FRANK 1974; vgl. auch Abschn. IV. 2. e.) darauf hin, daß diese in Verbindung mit der Funktionsordnung des Gesamtorganismus gesehen werden muß. Diese Überlegungen eröffnen die Möglichkeit, die auftretenden Perioden nicht nur als mehr oder weniger willkürliche Regelschwankungen von Regelkreisen zu sehen, sondern in einem ihnen eigenen, sinnvollen Zusammenhang.

e. Individuelle Reaktionsweise und vegetative Ausgangslage

GERKE (1935) beobachtete bei einem Höhengaufenthalt in 1000 m, daß Frauen, insbesondere aber auch Kreislaufkranke gegenüber dem Durchschnitt verstärkt mit einem Ansteigen der Retikulozytenzahl reagierten, während "robuste Leute" in diesem Falle noch gar keine Reaktion zeigten (vgl. SCHMIDT-KESSEN 1962). GRUNKE u. FROMMELT (1939) sahen bei ihren Versuchspersonen auffällige Unterschiede in der Höhe und auch im Zeitpunkt des Eintritts einer Retikulozytose nach gleichmäßiger, definierter UV-Bestrahlung. Bei systematischen Kurlängsschnittuntersuchungen (Lit.-Übersicht s. HILDEBRANDT 1962 c; GOEBEL 1971) hat sich nun ergeben, daß für die Ausbildung verschiedener Reaktionstypen die vegetative Reaktionslage entscheidend verantwortlich ist. Diese kann insbesondere durch den Puls-Atem-Quotienten beurteilt werden (HILDEBRANDT 1953, 1954, 1960 b; SCHÄFER u. HILDEBRANDT 1954; HENTSCHEL 1960; STREMPER u. HILDEBRANDT 1974). Erhöhte Quotienten (über 4,0) lassen sich dabei dem ergotrop-sympathikotonen Reaktionstyp zuordnen, erniedrigte Quotienten (unter 4,0) dem trophotrop-parasympathikotonen. Für die Relevanz des Puls-Atem-Quotienten als bestimmender Faktor der individuellen Reaktionsweise spricht, daß sich bei Gruppenbildung nach diesem Kriterium die Streubreite erheblich verringert, d. h. das individuelle Verhalten der Verlaufsformen innerhalb so gebildeter Teilgruppen wird weitgehend einheitlich (vgl. HILDEBRANDT 1959 a, b; STALLING 1960; SCHERF 1968; GOEBEL 1971; u.a.). Durch die Untersuchungen von HOFF (1930, 1957) war bekannt, daß auch die Retikulozytenzahl von der "vegetativen Gesamtumschaltung" mitbetroffen wird, nämlich im Sinne einer Steigerung in der sympathikotonen Phase bzw. eines Abfalles in der nachfolgenden überwiegend parasympathikotonen Phase. Es lag daher nahe, die beobachteten interindividuellen Unterschiede im Reaktionsablauf der Retikulozytenzahl in erster Linie auf einen Zusammenhang mit der vegetativen Reaktionslage bzw. dem Puls-Atem-Quotienten hin zu prüfen.

Als weitere Faktoren, die Ausmaß und zeitliche Gliederung der Reaktion beeinflussen können, kommen die Größe der Blutspende, bei Mehrfachspendern auch adaptative Effekte sowie der zeitliche Abstand von der vorhergehenden Blutspende in Frage. Zur Differenzierung des Reaktionsablaufs hinsichtlich dieser Einflüsse bedürfte es aber noch eines weitaus umfassenderen Materials, zumal die einzelnen Faktoren auch in gegenseitiger Abhängigkeit stehen können (vgl. dazu HILDEBRANDT 1974; STREMPER u. HILDEBRANDT 1974).

Nach FRIEDLANDER & WIEDEMER (1929) soll die Zeit des Maximums der Retikulozytenkrise tatsächlich auch von der Größe des Blutverlustes mitbestimmt werden. Dies kann wohl z.T. auf die vorzeitige Ausschüttung der Retikulozyten bei starkem Reiz zurückgeführt werden (vgl. STOHLMAN 1962 a; GANZONI 1970). Auch bei ergotroper Reaktionslage besteht die Tendenz zur vorzeitigen Ausschwemmung der Retikulozyten, was auch ein relativ größerer prozentualer Anteil an unreifen Retikulozyten in dieser Gruppe bewies. Das würde regeltheoretisch bedeuten, daß bei ergotroper Reaktionslage das Regelsystem mit geringerer Totzeit arbeitet. Die Verkürzung der Totzeit erscheint schon theoretisch notwendig für eine ausreichende Dämpfung bei großem Verstärkungsfaktor, d.h. bei einer Tendenz zur überschießen der Reaktion (vgl. DRISCHEL 1952/53, 1954; RENSING 1973). Letztere zeigt sich insbesondere an den sehr großen ersten Gipfeln der Retikulozytenzahl (vgl. Abb. 14 bzw. Abb. 3). Dagegen reagierten die trophotropen Reaktionslagen eher träge; der prozentuale Retikulozytenanstieg war bei ihnen statistisch signifikant ($p < 0,01$) kleiner (vgl. dazu Abb. 14). Darüber hinaus wird der Hauptgipfel der Retikulozyten bei den mehr trophotropen Reaktionslagen z.T. erst am vierzehnten Tag erreicht, also erst mit dem zweiten Schub (vgl. Abb. 16 unten). Dieses Verhalten entspricht gut den Ergebnissen von HILDEBRANDT (1953, 1954, 1960 b), daß erhöhte Werte des Puls-Atem-Quotienten eine

gesteigerte Labilität, erniedrigte Werte eine größere Stabilität bzw. Starre in der Regulation anzeigen. Dies ist z.B. auch im Kurverlauf an einer Frühreaktion bei ergotroper Reaktionslage gegenüber einer Spätreaktion bei trophotroper Reaktionslage erkennbar (vgl. HILDEBRANDT 1955, 1962 c, 1963, 1968; ENGEL et al. 1963; BAIER et al. 1974; u.a.).

Über das von uns beobachtete unterschiedliche Verhalten der Phasenbeziehung im Verlauf von Hämoglobingehalt und Retikulozytenzahl ist bisher unseres Wissens nichts bekannt. Es liegt jedoch nahe, auch hierfür dieselben Unterschiede der Regulationsqualität bzw. -dynamik, wie sie oben beschrieben wurde, verantwortlich zu machen. Demnach geht bei ergotroper Reaktionslage mit dem ersten überschießenden Anstieg der Retikulozytenzahl auch ein Wiederanstieg des Hämoglobingehaltes einher, während bei trophotroper Reaktionslage eine größere Trägheit der Regulation besteht, so daß der erfolgte Flüssigkeitseinstrom noch nicht mit dem ersten schwachen Retikulozytengipfel ausgeglichen wird, sondern erst später. Der erste Hämoglobingipfel zeigt dabei mit abnehmendem Puls-Atem-Quotienten eine relativ größere Verspätung als der jeweiligen Retikulozytengipfel. Dementsprechend besitzt die Ausgleichsgerade (σ_y / σ_x) der Beziehung zwischen Puls-Atem-Quotient und zeitlicher Lage der Hämoglobingipfel in Abb. 25 eine größere Steilheit als diejenige der Beziehung zwischen Puls-Atem-Quotient und zeitlicher Lage der Retikulozytenhauptgipfel (vgl. auch Abb. 15).

Obwohl alle unsere Ergebnisse im Hinblick auf die Auswirkungen einer individuell unterschiedlichen Regulationsdynamik im gesamten Reaktionsablauf des hämatopoetischen Systems prinzipiell übereinstimmen, sind wir der Meinung, daß zu einer näheren Klärung dieser recht komplizierten und vielschichtigen Zusammenhänge ein wesentlich größeres

Retikulozyten-(●, \) und Hämoglobin-(○, \)
Gipfel

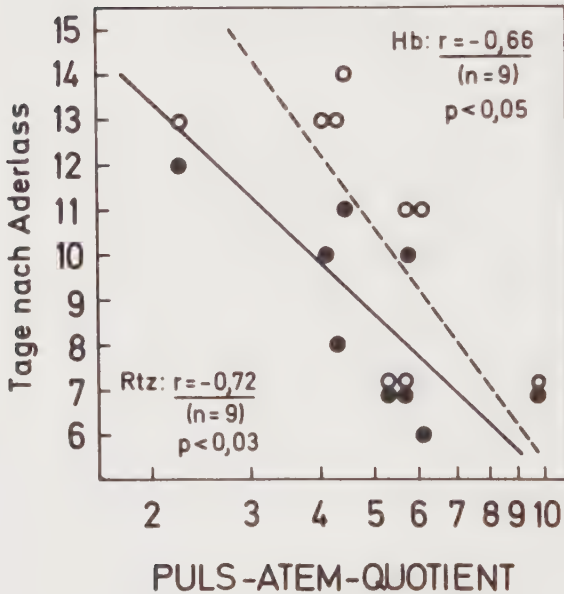


Abb. 25: Unterschiedliche Steilheit der Ausgleichsgeraden (σ_y / σ_x) in den Beziehungen zwischen der individuellen zeitlichen Lage des ersten (Haupt-) Gipfels der Retikulozytenzahl bzw. des Hämoglobingehaltes nach 500 ml Aderlaß und des Logarithmus der entsprechenden Puls-Atem-Quotienten.

Beobachtungsmaterial erforderlich sein wird. Nach unseren bisherigen Erfahrungen darf aber durchaus erwartet werden, daß gerade das reaktive Verhalten des hämatopoetischen Systems einen besonders geeigneten Modellfall für biologische Adaptations- und Kompensationsleistungen darstellt (vgl. DÜCHTING 1973, 1974).

f. Schlußfolgerungen und Ausblick

Bei der reaktiven Periodik der von uns beobachteten Größenordnung (Circaseptan-Periodik), werden mehrtägige Phasen der "ergotropen Labilisierung bzw. Erschöpfung" (STALLING 1960; ENGEL et al. 1963; HILDEBRANDT 1963) im Wechsel mit "trophotropen Stabilisierungs- bzw. Erholungsphasen" durchlaufen. Der Wechsel beider Phasen im Tag-Nacht-Rhythmus dient nur dem Ausgleich der Belastungen des Tages. Für die Regulation darüber hinausgehender Erholungsprozesse, die mit regenerativem und kompensatorischem Wachstum einhergehen, werden vom Organismus offenbar längere Perioden, insbesondere die Circaseptan-Periodik, benötigt. Auch der Kraft- und Leistungszuwachs bei der aktivierenden Kneippkurbehandlung (BAIER et al. 1974; vgl. auch GEHLKEN et al. 1961), die fortschreitende Normalisierung verschiedener Funktionsgrößen (HILDEBRANDT et al. 1969; vgl. auch JORDAN 1972 S. 293) sowie die Verbesserung der Regulationsqualitäten im Kurverlauf (STALLING 1960) bevorzugen bei ihrem schubweisen Fortschreiten circaseptane Perioden. Diese können demnach geradezu als Indikator für das Einsetzen von Normalisierungs- bzw. Heilungsprozessen angesehen werden. Unsere Untersuchungen des reaktiven Ablaufs der Erythropoese nach Aderlaß und bei Höhenaufenthalt könnten von daher ein neues Verständnis der Aderlaßtherapie (ASCHNER 1933; SCHARFBILLIG 1933) und der Höhenklimakur (JUNGMANN 1962; SCHMIDT-KESSEN 1962; vgl. auch BARBASHOVA 1964; TRAPANI 1966) liefern.

Wie die Untersuchungen des erythropoetischen Systems von HILLE et al. (1968) bei Schwefelbadekuren und auch bereits bei einfachem Milieuwechsel (HILLE et al. 1968; SCHULTE-WISSERMANN et al. 1969) zeigten, wird ein regeneratisches Wachstum nicht nur bei spezifischen Reizen wie Aderlaß und Höhenreiz, sondern auch durch Maßnahmen unspezifischer Art angeregt. Es kann daher für den Kurverlauf allgemein empfohlen werden, das Auftreten und die Periodik trophisch-plastischer Prozesse als Indikator der vegetativen Gesamtschaltungen zu verwenden. Durch fortlaufende Kontrollen des erythropoetischen Systems kann somit vor allem geprüft werden, in wie weit auch dauerhaftere therapeutische Umstellungen erreicht werden.

Der optimale zeitliche Abstand zwischen zwei Aderlässen und die therapeutisch wirksamste Größe derselben dürften je nach vegetativer Reaktionslage unterschiedlich sein (vgl. HENTSCHEL 1961; HILDEBRANDT 1972 b). Jedoch erscheint es zu früh, um hierüber klare Aussagen machen zu können. Nur soviel sei bemerkt: Personen mit ergotroper Reaktionslage gewöhnen sich offenbar im allgemeinen rascher an wiederholte Reize (HILDEBRANDT 1974; STREMPER u. HILDEBRANDT 1974) und dürften daher mehr dazu neigen, zu häufig Blut zu spenden. Dies muß aber nicht ohne weiteres mit negativen Folgen, etwa einer Anämie oder einer fortgesetzten Überproduktion der Erythropoese verbunden sein, da gerade bei ergotroper Reaktionslage eine Tendenz zur Überkompensation und leichterer Umstellung der Regulation (vgl. Abschn. IV. 2. e.) besteht.

Bei noch nicht vollständig abgeklungener Reaktionsperiode ist mit Schwankungen der Reagibilität zu rechnen (DÉRER 1956; vgl. HILDEBRANDT 1968 S. 141). Damit ist es wohl zu erklären, daß die Wirksamkeit von Reizen auch von ihrem zeitlichen Abstand abhängig ist (HOFF 1969; vgl. auch BRÜCK 1969). Um unerwartete Reaktionen zu vermeiden,

sollte daher der Abstand zwischen zwei Blutspenden nicht zu kurz gewählt werden, da nach unseren Beobachtungen bei einigen Versuchspersonen auch fünf Wochen nach dem Aderlaß noch ein gewisser Restreiz, d. h. eine Erniedrigung des Hämoglobingehaltes gegenüber dem Ausgangswert, bestand und auch die Retikulozytenzahl zum Teil noch größere Schwankungen zeigte.

V. Zusammenfassung

Bei neun gesunden männlichen Versuchspersonen im Alter von 20-30 Jahren wurde nach einem Aderlaß von 500 ml Blut durch tägliche, zur gleichen Uhrzeit durchgeführte Messungen über 35 Tage der Verlauf von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt im kapillaren Blut verfolgt. Die Zählung der Retikulozyten im gefärbten Ausstrichpräparat erfolgte pro mindestens 5000 Erythrozyten, wobei zur Vereinfachung nur jedes fünfte Gesichtsfeld gezählt wurde. Die hierbei notwendige Gleichmäßigkeit der Ausstriche konnte gegenüber der geübten Hand durch eine maschinelle Ausstrichtechnik nicht verbessert werden. Die Sicherheit der vereinfachten Zählung wurde statistisch überprüft. Der Hämoglobingehalt wurde photometrisch (Hämoglobincyanid-Methode) bestimmt. Zum Vergleich wurde der Verlauf der Retikulozytenzahl im kapillaren Blut bei je sechs gesunden Probanden im Alter von 20 - 50 Jahren vor, während und nach Höhengaufenthalt (1200 m) von ein, zwei, drei und vier Wochen Dauer herangezogen.

Der mittlere Anstieg der Retikulozytenzahl nach Aderlaß erreichte bei sofortigem Abfall der Hämoglobinwerte erst im Bereich des siebten bis elften Tages ein Maximum. Im weiteren wellenförmigen Verlauf beider Meßgrößen wurden auch nach fünf Wochen Beobachtungszeit die Ausgangswerte nicht ganz erreicht.

In den individuellen Verlaufskurven wurden nach Glättung durch gleitende Dreier- bzw. Siebenermittlung die Maxima und Minima festgelegt und aus deren Abständen die Periodendauern verschiedener Größenordnung bestimmt. - Die Verteilung der Maxima und Minima zeigte größere Häufungen im Bereich des siebten, vierzehnten, einundzwanzigsten und achtundzwanzigsten Tages. Diese Häufigkeitsperiodik konnte statistisch für sieben und acht Tage gesichert werden. - In den Häufigkeitsspektren der Periodendauern dominierten

solche um sieben Tage (Circaseptan-Periodik) sowie solche um zwanzig Tage (Circavigintan-Periodik). Die entsprechende Auswertung des Retikulozytenverlaufs bei den vier Höhenversuchen ergab hinsichtlich der Periodenverteilung sehr gute Übereinstimmung.

Die Abhängigkeit der erythropoetischen Reaktion nach Aderlaß von der vegetativen Reaktionslage (Puls-Atem-Quotient) wurde überprüft. Bei höheren Quotienten (ergotrope Reaktionslage) erreichte der mittlere Verlauf der Retikulozytenzahl das erste Maximum signifikant früher, wobei der Hämoglobingehalt initial signifikant schneller abfiel und auch schneller wieder ausgeglichen wurde als bei niedrigerem Quotienten (trophotrope Reaktionslage). Auch die Phasenbeziehung zwischen den individuellen periodischen Verläufen von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt war vom Puls-Atem-Quotienten abhängig: Probanden mit höheren Quotienten tendierten zu gleichsinnigem, solche mit niedrigeren zu gegensinnigem Verlauf. Dies war in der vierten Woche besonders deutlich.

Die Periodik der erythropoetischen Reaktion nach Aderlaß und Höhenexposition entspricht tierexperimentellen Befunden bei regeneratischem und kompensatorischem Wachstum sowie den phasischen Reaktionsmustern während Bäder- und Klimakuren. Der weitere Vergleich mit Erfahrungen der Literatur erweist sie als Bestandteil eines koordinativen Periodensystems von sieben, vierzehn, einundzwanzig und achtundzwanzig Tagen, was die Steuerung durch eine übergeordnete Regulationsebene wahrscheinlich macht.

Die frühere Reaktion der Retikulozytenzahl und die gleichsinnige Verlaufstendenz des Hämoglobingehaltes bei ergotroper Reaktionslage wurden als labil überschießende Regulation, die späte und geringere Reaktion der Retikulozytenzahl und die gegensinnige Verlaufstendenz des Hämoglobingehaltes bei trophotroper Reaktionslage als Trägheit der

Regulation gewertet.

Auf die Bedeutung dieser Befunde für das Verständnis von Aderlaßtherapie und Höhenklimakur wurde hingewiesen; die fortlaufende Kontrolle der Erythropoese zur Prüfung einer trophisch-plastischen Reaktion im Rahmen vegetativer Umstellungen empfohlen.

VI. Literaturverzeichnis

- ADAMSON, J.W.: The Erythropoetin/Hematocrit Relationship in Normal and Polycythemic Man: Implications for Marrow Regulation.
Blood 32: 597-609 (1968)
- ASCHNER, B.: Lehrbuch der Konstitutionstherapie.
Hippokrates, Stuttgart 1933
- ASHBY, W.: The span of life of the red blood cell. A résumé.
Blood 3: 486-500 (1948)
- ASK-UPMARK, E.: On periodic fever.
Acta Soc. Med. Sued. 64: 1 (1938); Svensk Läkartidningen 35: 683 (1938)
- BAIER, H., D. FRIEDRICH u. G. HILDEBRANDT:
Zur Frage der reaktiven Periodik im Kurverlauf.
Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 21: 97-103
(1974)
- BALKE, B. and J.G. WELLS:
Ceiling altitude tolerance following physical training and acclimatization.
J. Aviat. Med. 29: 40-47, (1958)
- BARBASHOVA, Z.I.: Cellular level of adaptation.
In: D.B. DILL (Edit.):
Handbook of Physiology, Sect. 4:
Adaptation to the Environment S. 37-54
American Physiol. Soc., Washington D.C. 1964

- BAUMGARTL, F.: Die Prüfung von Blutersatzmitteln und die physiologische Regeneration.
Dtsch. med. Wschr. 83: 2045-2050 (1958)
- BERT, P.: Sur la richesse en hemoglobine du sang des animaux vivant sur les hautes lieux.
Compt. rend. Acad. 94: 805-807 (1882)
- BOKELMANN, O.: Beitrag zur Frage der Bedeutung des Blutbildes im mensuellen Zyklus des Weibes.
Arch. Gynäk. 164: 597-606 (1937)
- BRÜCK, K.: Physiologische Aspekte der Anpassung.
Arch. phys. Ther. 21: 217-228 (1969)
- BULLOUGH, W.S. and E.B. LAURENCE:
Mitotic control by internal secretions: the role of the chalone-adrenalin complex.
Exp. Cell Res. 33: 176-194 (1964)
- CLARK, H.R. and D.R. KORST:
Circadian Periodicity of Bone Marrow Mitotic Activity and Reticulocyte Counts in Rats and Mice.
Science 166: 236-237 (1969)
- CLINE, M.J. and N.I. BERLIN:
The Reticulocyte Count as an Indicator of the Rate of Erythropoiesis.
Am. J. Clin. Pathol. 39: 121-128 (1963)
- CRAMMER, J.L.: Periodic Psychoses.
Brit. Med. J. 1: 545-549 (1959)

CROSBY, W.H., C.A. FINCH, F.I. HAURANI, F. STOHLMAN JR. and
L. WASSERMAN:

Modern Methods for Quantitation of Red Blood
Cell Production and Destruction: Erythro-
kinetics.
Blood 18: 225-235 (1961)

DENECKE, G.: Über die vegetative Regulation der Hämopoese.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. S. 243-245.
47. Kongress, Wiesbaden (1935)

DERER, L.: Concealed macroperiodicity in the reactions
of human organism.
Rev. Czechoslovak. Med. 2: 277-287 (1956)

DRISCHEL, H.: Bausteine einer dynamischen Theorie der vege-
tativen Regulation. Eine Anwendung der allge-
meinen Theorie der selbständigen Regelung auf
organische Regulationssysteme.
Wiss. Z. Univ. Greifswald II, Math.-naturw.
Reihe, Nr. 2, S. 99 (1952/53)

DRISCHEL, H.: Über Norm- und Fehleinstellungen vegetativer
Regulationen.
Ärzt. Forsch. 8: 17-25 (1954)

DÖRING, G.K.: Über rhythmische Veränderungen der Erythrozy-
tenkonzentration und der Retikulozyten im men-
suellen Zyklus der Frau.
Pflügers Archiv ges. Physiol. 252: 292 (1950)

DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl., 1960

DÜCHTING, W.: Entwicklung eines Erythropoese-Regelkreismo-
dells zur Computer-Simulation.
Blut 27: 342-350 (1973)

- DÜCHTING, W.: Regelungstechnische Modellvorstellungen in der Medizin - erläutert an zwei Beispielen. Vortragsmanuskript Siegen 1974
- ENGEL, P., G. HILDEBRANDT u. H. BERGER:
Zur Objektivierung psychophysischer Umstellungen im Kurverlauf.
Arch. phys. Ther. 15: 335-347 (1963)
- ERSLEV, A.J.: Physiologic control of red cell production. Blood 10: 954-961 (1955)
- ERSLEV, A.J.: Observations on the nature of the erythropoietic serum factor. II. Erythropoietic activity of serum and bone marrow after time limited exposure to anemic and hypoxic anoxia. J. Lab. clin. Med. 50: 543-549 (1957)
- ERSLEV, A.J.: The role of Erythropoietin in the control of red cell production. Medicine 43: 661 (1964)
- ERSLEV, A.J. and A.R. BOISSEVAIN:
Direct measurements of the early erythropoietic effect of anemia. Amer. J. Physiol. 201: 905-909 (1961)
- FRIEDLANDER, A. and C. WIEDEMER:
The Reticulocyte Count in Normal and in Abnormal Conditions. Arch. int. Med. 44: 209-228 (1929)
- GANZONI, A.: Kinetik der Regulation der Erythrozytenproduktion. Experimentelle Untersuchungen an der normalen und anämischen Ratte. Springer, Berlin/Heidelberg/N.Y. 1970

- GARTMANN, J.C.: Das Höhenklima und seine therapeutische Bedeutung.
Schweiz. med. Wschr. 89: 908-911 (1959)
- GEHLKEN, K., G. HILDEBRANDT u. M. FRANKE:
Psychophysische Korrelationen im Kurverlauf.
Arch. Phys. Ther. 13: 170-175 (1961)
- GERKE, O.: Das Verhalten der roten Blutkörperchen, insbesondere der Reticulocyten in 1000 m Seehöhe.
Z. klin. Med. 128: 630-639 (1935)
- GOEBEL, A.: Untersuchungen über die Beeinflussung der Dynamik des arteriellen Windkessels durch CO₂-Bäderkuren in Abhängigkeit von vegetativer Ausgangslage und Jahreszeit.
Med. Inaug.-Diss. Marburg 1971
- GOLDECK, H.: Der 24-Stunden-Rhythmus der Erythropoese.
Arztl.-Forsch. 2: 22-27 (1948)
- GOLDECK, H. u. P. SIEGEL:
Die 24-Stunden-Periodik der Blutreticulocyten unter vegetativen Pharmaka.
Arztl. Forsch. 2: 245-248 (1948)
- GRANT, W.C. and W.S. ROOT:
Fundamental stimulus for erythropoieses.
Physiol. Rev. 32: 449-498 (1952)
- GROTE, L.R.: Über die biotische Zeit.
Z. Altersforsch. 9: 193-207 (1955)
- GRUNKE, W. u. J. DIESING:
Die Frühjahrs-Retikulocytose.
Klin. Wschr. 15: 1190-1191 (1963)

GRUNKE, W. u. H. FROMMELT:

Der Einfluß der ultravioletten Strahlen
auf die Zahl der Retikulozyten im Blut.
Klin. Wschr. 18: 453-455 (1939)

HALBERG, F., M. ENGLI, C. HAMBURGER and D. HILLMAN:

Spectral resolution of low-frequency, small-
amplitude rhythms in excreted ketosteroid;
probable androgen-induced circa-septan
desynchronisation.
Acta Endocrinol. Suppl. 103: 1-54 (1965)

HARMS, P.:

Blutregenerationsstudien, gleichzeitig ein
Beitrag zur Änderung der Blutzusammensetzung
nach Aderlässen.
Med. Inaug.-Diss. Jena 1936

HAUS, E.:

Endokrines System und Blut.
In: L. HEILMEYER u. A. HITTMAIR (Hrsg.):
Handbuch der gesamten Hämatologie.
Bd: II/4 Allgemeine Hämatologie, S. 181 - 287.
Urban & Schwarzenberg, München/Berlin 1959

HEILMEYER, L.:

Die akute Blutungsanämie.
In: H. SCHWIEGK (Hrsg.): Handbuch der inneren
Medizin.
Band II: L. HEILMEYER (Hrsg.): Blut und Blut-
krankheiten; Teil 2: Klinik des Erythro-
zythären Systems, S. 7-13
5. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/N.Y. 1970

HEILMEYER, L. u. R. WESTHÄUSER:

Reifungsstudien an überlebenden Retikulozyten
in vitro und ihre Bedeutung für die Schätzung
der täglichen Hämoglobinproduktion in vivo.
Z. klin. Med. 121: 361 (1932)

- HEIMPEL, H.: Erythropoese und Erythrocytenumsatz.
In: H. SCHWIEGK (Hrsg.): Handbuch der inneren
Medizin.
Band II: L. HEILMEYER (Hrsg.): Blut und
Blutkrankheiten; Teil 1: Allgemeine Häma-
tologie und Physiopathologie des Erythro-
cytären Systems. S. 514-571
5. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/N.Y. 1968
- HELLRIEGEL, K.: Die Wirkung großer und mittlerer Höhen auf
den Menschen bei seiner Ankunft und während
der ersten Wochen seines Aufenthaltes.
Schweiz. Z. Sportmed. 14: 191 (1966)
- HENSEL, H. u. G. HILDEBRANDT:
Organ systems in adaptation:
the nervous system.
In: D.B. DILL (Edit.): Handbook of Physiology,
Sect. 4: Adaptation to the Environment, S. 55
bis 72.
American Physiol. Soc., Washington D.C. 1964
- HENTSCHEL, H.D.: Neurovegetative Bäderwirkung unter besonderer
Berücksichtigung der Konstitution.
Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 7: 352-357
(1960)
- HENTSCHEL, H.D.: Vergleichende Untersuchungen zur kurörtlichen
Therapie von Blutdruckstörungen.
Arch. physik. Ther. 13: 85-89 (1961)
- HERSEY, R.B.: Workers' emotions in shop and home. A study
of individual workers from the psychological
an physiological standpoint.
U. of Pa. Press, Philadelphia 1932

- HERSEY, R.B.: Seele und Gefühl des Arbeiters.
Konkordia, Leipzig 1925 S. 171
- HILDEBRANDT, G.: Über die balneotherapeutische Beeinflussung
der rhythmischen Funktionsordnung von Puls
und Atmung.
Arch. phys. Ther. 5: 353-361 (1953)
- HILDEBRANDT, G.: Praktisch-balneologische Erfahrungen mit
dem Puls-Atem-Quotienten.
Arch. phys. Ther. 6: 375-382 (1954)
- HILDEBRANDT, G.: Prinzipien der Regulation und ihre balneo-
therapeutische Bedeutung.
Arch. phys. Ther. 7: 415-423 (1955)
- HILDEBRANDT, G.: Beitrag zur jahreszeitlichen Ordnung der
Balneotherapie.
Arch. phys. Ther. 8: 207-210 (1956)
- HILDEBRANDT, G.: Balneologie und vegetative Regulationen.
Therapiewoche 9: 465-473 (1959 a)
- HILDEBRANDT, G. (unter Mitarbeit von H. BERGER, W. STALLING
und L. STEINKE): Balneotherapie und vegetative Regulation.
Ärztl. Praxis 11: 1809-1813 (1959 b)
- HILDEBRANDT, G.: Bäderwirkungen auf das vegetative System.
Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 7: 333-351
(1960 a)
- HILDEBRANDT, G.: Die rhythmische Funktionsordnung von Puls
und Atmung.
Habil.-Schrift Marburg/L. 1958
In: Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 7: 533
bis 615 (1960 b)

- HILDEBRANDT, G.: Rhythmus und Regulation.
Med. Welt 2: 73-81(1961)
- HILDEBRANDT, G.: Biologische Rhythmen und ihre Bedeutung
für die Bäder- und Klimaheilkunde.
In: W. AMELUNG u. A. EVERS (Hrsg.): Handbuch
der Bäder- und Klimaheilkunde, S. 730-785.
Schattauer, Stuttgart 1962 a
- HILDEBRANDT, G.: Reaktive Perioden und Spontanrhythmik.
Reports VII Conference of the Society for
Biological Rhythm inclusive Basimetry,
Siena 1960, S. 75-82.
Panminerva Medica, Torino 1962 b
- HILDEBRANDT, G.: Reaktionsprognostik in der Balneotherapie.
Arch. phys. Ther. 14: 39-52 (1962 c)
- HILDEBRANDT, G.: Störungen der rhythmischen Koordination und
ihre balneotherapeutische Beeinflussung.
Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 10: 402-420
(1963)
- HILDEBRANDT, G.: Leistung und Ordnung.
Med. Welt 17: 2732-2740 (1966)
- HILDEBRANDT, G.: Reaktive Perioden im Kurverlauf.
In: W. TEICHMANN (Hrsg.): Kurverlaufs- und
Kurerfolgsbeurteilung, S. 135-148.
Sanitas, Bad Wörishofen 1968
- HILDEBRANDT, G.: Rhythmologische Aspekte der Selbstordnung.
Arch. phys. Ther. 21: 237-249 (1969)

- HILDEBRANDT, G.: Rhythmologische Gesichtspunkte zur Zeitwahl und Dauer der Kurortbehandlung.
Heilbad u. Kurort, Z. ges. Bäderwesen, S. 298 bis 313, Heft 12.
Ludwig Flöttmann, Gütersloh 1972 a
- HILDEBRANDT, G.: Gesichtspunkte zu einer therapeutischen Zeitordnung.
Zentralarch. Physiother. S. 11-22, Heft 2.
Mediz. Liter. Verl. GmbH, Uelzen 1972 b
- HILDEBRANDT, G.: Tagesrhythmische Einflüsse auf das Adaptationsvermögen des Menschen (Muskelkrafttraining, sensomotorisches Lernen, Kälteha-bituation).
Arbeitsberichte des Sonderforschungsbereichs 122
"Adapt. u. Rehab." der Dtsch. Forsch.gem.
(Marburg) 1: 55-78 (1974)
- HILDEBRANDT, G. u. D. FRANK:
Der subjektive Verlauf der aktivierenden Kneipp-Kurbehandlung und seine Abhängigkeit vom biologischen Jahresrhythmus.
Z. phys. Med. 1974 (im Druck).
- HILDEBRANDT, G. u. K. GEHLKEN:
Aktuelle Probleme der Balneologie.
Arztl. Forsch. 15: 76-84 (1961)
- HILDEBRANDT, G., H. JUNGMAHN u. L. STEINKE:
Über die Beeinflussung koordinativer Leistungen durch Bäder- und Klimakuren.
Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 6: 126-133
(1959)

HILDEBRANDT, G., G. JAECK u. E. PONTOPPIDAN:

Der Grundumsatz im Verlauf von CO₂-Bäderkuren.
Arch. phys. Ther. 19: 455-461 (1967)

HILLE, H., B. STANPEHL u. B. GERSTEIN:

Über den Einfluß von Schwefelkuren auf das
Blutbild des Menschen.
Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 15: 126-171
(1968)

HILLMAN, R.S.: Characteristics of Marrow Production an the
Reticulocyte Maturation in Normal Man in
Response to Anemia.
J. clin. Invest. 48: 443-453 (1969)

HILLMAN, R.S. and C.A. FINCH:

Annotation: The Misused Reticulocyte.
Brit. J. Haemat. 17: 313-314 (1969)

HOFF, F.: Unspezifische Therapie und natürliche Abwehr-
vorgänge.
Springer, Berlin 1930

HOFF, F.: Fieber, unspezifische Abwehrvorgänge, un-
spezifische Therapie.
Thieme, Stuttgart 1957

HOFF, F.: Vegetatives Nervensystem.
In: L. HEILMEYER u. A. HITTMAYER (Hrsg.):
Handbuch der gesamten Hämatologie.
Bd: II/1: Allgemeine Hämatologie, S. 167-181.
Urban & Schwarzenberg, München/Berlin 1959

HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie.
6. Auflage; Thieme, Stuttgart 1962

HOFF, F.: Wirkprinzipien der Therapie.
Arch. phys. Ther. 21: 205-215 (1969)

- HOLST, E. von: Die relative Koordination als Phänomen und als Methode zentralnervöser Funktionsanalyse. *Ergebn. Physiol.* 42: 228-306 (1939)
- HÜBNER, K.: Kompensatorische Hypertrophie, Wachstum und Regeneration der Rattenniere. *Erg. allg. Path.* 48: 1-80 (1967)
- HÜBNER, K. Die Periodik der DNS-Synthese nach unspezifischen Reizen. *Arch. phys. Ther.* 21: 251-260 (1969)
- HULSE, E.V.: Recovery of Erythropoiesis after Irradiation: A Quantitative Study in the Rat. *Brit. J. Haemat.* 9: 365-375 (1963)
- HURTADO, A., C. MERINO and E. DELGADO: Influence of anoxemia on the hemopoietic activity. *Arch. internal Med.* 75: 284-323 (1945)
- JAWEIN, G.: Zur Frage über den Ursprung und die Bedeutung der basophilen Körnchen und der polychromatophilen Degeneration in den rothen Blutkörperchen. *Berl. klin. Wschr.* 38: 901-904 (1901)
- JEZLER, A. u. A. VISCHER: Morphologische Blutveränderungen nach starker sportlicher Beanspruchung. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.*, S. 132-135. 47. Kongress, Wiesbaden (1935)
- JORDAN, H.: Kurverlauf und Kureffekt - Ergebnisse eines biometrisch-klinischen Arbeitskreises. *Z. Physiother.* 24: 267-302 (1972)

- JORES, A.: Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik des Menschen.
Erg. inn. Med. 48: 574-629 (1935)
- JUNGMAN, H.: Das Klima in der Therapie innerer Krankheiten.
J.A. Barth, München 1962
- JUNGMAN, H.: Neuere Untersuchungen zur Höhenanpassung.
Z. phys. Med. 2: 210-221 (1971)
- KAULBERSZ, J.: Resistenz der roten Blutkörperchen und die Zahl der Reticulocyten im Höhenklima.
Z. ges. exper. Med. 86: 785-808 (1933)
- KEIDEL, W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie.
2. Auflage, Thieme, Stuttgart 1970
- KILLMAN, S.A., E.P. CRONKITE, T.M. FLIEDNER and V.P. BOND:
Mitotic Indices of Human Bone Marrow Cells.
I. Number and Cytologic Distribution of Mitoses.
Blood 19: 743-750 (1962)
- KIRK, J., J.S. ORR and C.S. HOPE:
A Mathematical Analysis of Red Blood Cell and Bone Marrow Stem Cell Control Mechanisms.
Brit. J. Haemat. 15: 35-46 (1968)
- KIRK, J., J.S. ORR, T.E. WHELDON and W.M. GRAY:
Stress Cycle Analysis in the Biocybernetic Study of Blood Cell Populations.
J. theor. Biol. 26: 265-276 (1970)
- KLEITMAN, N.: Biological Rhythms and Cycles.
Physiol. Rev. 29: 1-30 (1949)

- KOMIYA, E.: Die zentralnervöse Regulation des Blutbildes.
Thieme, Stuttgart 1956
- KRUPSKI, A. u. F. ALMASY:
Blutphysiologische Studien im Hochgebirge.
Helv. med. Acta 4: 94-128 (1937)
- KÜLBS:
Über den Einfluß der Bewegung auf den wachsenden und erwachsenen Organismus.
Dtsch. med. Wschr. 38: 1916-1920 (1912)
- LANGENDORFF, H. u. A. REISNER:
Untersuchungen über den Normalwert der Retikulocyten beim Menschen.
Fol. Haemat. 55: 88-92 (1936)
- LAYCOCK:
Lancet 1 u. 2: (1842 u. 1843)
Zit. n. F. SCHATZ (1904)
- MATHÉ, G. et J. BERNARD:
Effet du facteur érythropoïétique, libéré par la saignée sur la correction de l'anémie provoquée par l'irradiation x.
Rev. Hémat. 12: 507-517 (1957)
- MAUER, A.M.: Diurnal Variation of Proliferative Activity in the Human Bone Marrow.
Blood 26: 1-7 (1965)
- MENZEL, W.: Spontane Leistungsschwankungen im menschlichen Organismus.
Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsschutz 3: 232-240 (1955)
- MINOT, G.R.: Purpura Hemorrhagica with Lymphocytosis; an Acute Type and an Intermittent Menstrual Type.
Am. J. Med. Sci. 192: 445-456 (1936)

- MITUS, W.J., K. TOYAMA and M.J. BRAUER:
Erythrocytosis, juxtaglomerular apparatus,
and erythropoietin in the course or experi-
mental unilateral hydronephrosis in rabbits.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 149: 107 (1968)
- MORLEY, A.A.: A Neutrophil Cycle in Healthy Individuals.
Lancet 2: 1220-1222 (1966)
- MORLEY, A. and F. STOHLMAN, Jr.:
Erythropoiesis in the Dog:
The Periodic Nature of the Steady State.
Science: 165: 1025-1027 (1969)
- MORLEY, A., E.A. KING-SMITH and F. STOHLMAN, Jr:
The Oscillatory Nature of Hemopoiesis.
In: F. STOHLMAN, Jr. (Edit.): Hemopoietic
Cellular Proliferation.
Grune & Stratton, Inc., New York N.Y. 1970
- MURALT, A. von: Klimaphysiologische Untersuchungen in der Schweiz.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 2: Suppl.
III (1944)
- MURALT, A. von: Gedenkvorlesung.
Dr. A. Wander Heft I, Bern 1958
Zit. n. H. JUNGSMANN 1962
- NICE, L.B.: Reticulocytenchwankungen bei psychischen
Erregungen.
Amer. J. Physiol. 119: 379-379 (1937)
- NÖCKER, J.: Physiologie der Leibesübungen.
F. Enke, Stuttgart 1971

- NOVAKI, P.: Persönliche Mitteilung, 1974.
Direktor des Instituts für Sportmedizin
der Universität Gießen, Kugelbergstr. 52
- ORR, J.S., J. KIRK, K.G. GRAY and J.R. ANDERSON: A Study
of the Interdependence of Red Cell and
Bone Marrow Stem Cell Populations.
Brit. J. Haemat. 15: 23-34 (1968)
- PIEHEL, N.: Bei welcher Menge entnommenen Blutes setzt
das Knochenmark mit gesteigerter Blutneu-
bildung ein ?
Dtsch. med. Wschr. 67: 950-952 (1941)
- PLUM, C.M.: Acta Physiol. Scand. 4:
259 (1942)
Zit. n. O. BOKELMANN (1937)
- PÖLLMANN, L. u. G. HILDEBRANDT:
Über die Frequenzkoordination von Herzschlag
und Atmung während des Nachtschlafes in
Abhängigkeit von der Tagesbelastung.
Int. Z. angew. Physiol. 28: 273-291 (1970)
- POHLE, F.J.: The Blood Platelet Count in Relation to
the Menstruation Cycle in Normal Women.
Am. J. Med. Sci. 197: 40-46 (1939)
- PONTOPPIDAN, E.: Grundumsatz und vegetative Umstellung bei
CO₂-Bäderkuren.
Med. Inaug.-Diss. Marburg/L 1967
- PRENTICE, T.C. and E.A. MIRAND:
Effect of hypoxia on plasma erythropoietin
in the rabbit.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 106: 501-502 (1961)

- REIFF, R.H., J.Y. NUTTER, D.M. DONOHUE and C.A. FINCH:
The Relative Number of Marrow Reticulocytes.
Am. J. clin. Path. 30: 199-203 (1958)
- REIMANN, H.A.: Haemocytic periodicity and periodic disorders: Periodic neutropenia, thrombocytopoenia, lymphocytosis and anaemia.
Postgrad. Med. J. 47: 504-510 (1971)
- REMMELE, W.: Die humorale Steuerung der Erythropoese.
Springer, Berlin/Heidelberg/N.Y. 1963
- RENSING, L.: Biologische Rhythmen und Regulation.
G. Fischer, Stuttgart 1973
- RENBOURN, E.T.: J. Hyg. 45: 455 (1947)
Zit. n. N. KLEITMAN (1949) S. 13.
- REYNAFARJE, C.: Humoral control at altitude.
In: R. MARGARIA (Hrsg.): Exercise at altitude, S. 165-170.
Excerpta Med. Found., Amsterdam usw. 1967
- REYNAFARJE, C., R. LOZANO and J. VALDIVIESO:
The polycythemia of high altitude:
Iron metabolism and related aspects.
Blood 14: 433-455 (1959)
- RICHTER, C.P.: Biological Clocks in Medicine and Psychiatry: Shockphase Hypothesis.
Proc. Nat. Acad. Sci. 46: 1506-1530 (1960)
- RIEBOLD, G.: Einblicke in den periodischen Ablauf des Lebens.
Hippokrates, Stuttgart 1942

- SCHARFBILLIG, G.: Der Aderlaß (Seine Geschichte, Theorien, Indikationen u. Technik).
Hippokrates, Stuttgart/Leipzig 1933
- SCHATZ, F.: Wann tritt die Geburt ein ?
Arch. Gynaek. 72: 168-260 (1904)
- SCHATZ, F.: Wann tritt die Geburt ein ? 5. Forts. zu Bd. 72.
Arch. Gynaek. 87: 691-754 (1909)
- SCHATZ, F.: Klinische Beiträge zur Physiologie der Schwangerschaft.
J.A. Barth, Leipzig 1910
- SCHENG, T.D.: Über spontane Reticulocytenchwankungen und deren bioklimatische Bedeutung.
Med. Inaug.-Diss. Berlin 1940
- SCHERF, A.: Die Veränderungen der Herzdynamik im Zusammenhang mit den vegetativen Umstellungen im Verlaufe von CO₂-Bäderkuren.
Med. Inaug.-Diss. Marburg/L. 1968
- SCHMIDT-KESSEN, W.: Die Rolle der Höhenwirkung bei der Klimatherapie im Binnenland.
Arch. phys. Ther. 14: 155-163 (1962)
- SCHULTE-WISSERMANN, H., H. HILLE, H.J. JESDINSKY, H. GÖPFERT u. K.G. v. BOROVICZÉNY:
Über die Wirkung des Mittelgebirgsklimas und des Wetters auf das Blutbild.
Acta Haemat. 42: 281-295 (1969)
- SEIP, M.: Reticulocyte Studies.
Acta med. Scand. Suppl. 282: 1-146 (1953)

- SELYE, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptations-syndrom.
Thieme, Stuttgart 1953
- SIEDECK, H.: Das vegetative System und pathologische Kreislaufreaktion.
Wien. Klin. Wschr. 63: 157-161 (1951)
- STALLING, W.: Veränderungen der Pulsfrequenzregulation im Zusammenhang mit vegetativen Umstellungen während der CO₂-Bäderkur in Bad Orb.
Arch. phys. Ther. 12: 127-143 (1960)
- STOHLMAN, F.Jr.: Observations on the physiology of erythropoietin and its role in the regulation of red cell production.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 77: 710-724 (1959)
- STOHLMAN, F.Jr.: Erythropoiesis.
New Eng. J. Med. 267: 342 (1962 a)
- STOHLMAN, F.Jr.: Regulation of erythropoiesis.
Trans. N.Y. Acad. Sci., Ser. II 24: 312-316 (1962 b)
- STOHLMAN, F.Jr. and G. BRECHER:
Stimulation of erythropoiesis in sublethally irradiated rats by a plasma factor.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 91: 1-4 (1956)
- STREMPER, H. u. G. HILDEBRANDT:
Zur Prognostik funktioneller Adaptationsverläufe
Österreichisch-Deutsch-Schweizerischer
Kongress für Balneologie, medizinische
Klimatologie und Physikalische Medizin.
13. - 16. Okt. 1974 in Salzburg (im Druck)

- STUDER, A.: Vitamine und andere Wirkstoffe.
In: L. HEILMEYER u. A. HITTMAYER (Hrsg.):
Handbuch der gesamten Hämatologie.
Bd: II/1: Allgemeine Hämatologie, S. 287-295
Urban & Schwarzenberg, München/Berlin 1959
- TEPLOFF, I. u. R. MESCHERITSKAJA:
Die Veränderungen des Blutumsatzes unter dem
Einfluß systematischer Quarzlampenbestrahlung.
Dtsch. Arch. klin. Med. 174: 399-414 (1932)
- TIETZE, K.: Zur formalen Genese des 28-tägigen weiblichen
generativen Rhythmus.
Acta Med. Scand. Suppl. 278 oder:
Verh. drit. Konf. intern. Ges. biol. Rhythmus-
forsch. S. 147-149 Svenska Tryckeriaktiebolaget,
Stockholm 1953
- THÖRNER, W.: Über die Zellelemente des Blutes.
Arbeitsphysiologie 2: 116-128 (1929)
- THÖRNER, W.: Blut und Blutbildungsstätten beim Sport.
In: A. ARNOLD (Hrsg.): Lehrbuch der Sport-
Medizin
J.A. Barth, Leipzig 1960
- TRACHTENBERG, F.: Retikulozytenstudien. I. Mitteilung:
Zahl und Differenzierungsformel der Reti-
kulozyten beim Normalen.
Folia Haemat. 46: 1-16 (1932)
- TRAPANI, I.L.: Altitude, temperature and the immune res-
ponse.
Fed. Proc. 25: 1254-1259 (1966)

- VIAULT, F.: Sur l'augmentation considerable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hauts plateaux de l'Amerique su Sud.
Compt. rend. Acad. 111: 917 (1890)
- WACHOLDER, K. u. A. BECKMANN:
Rhythmische, reziprok alternierende Schwankungen des weißen Blutbildes und ihre Bedeutung für die Erkenntnis der Funktionsweise des vegetativen Zentralnervensystems.
Acta Med. Scand. Suppl. 278 oder:
Verh. drit. Konf. intern. Ges. biol. Rhythmusforsch. S. 79-82, Svenska Tryckeriaktiebolaget,
Stockholm 1953
- WEIDEMANN, H.E.: Höhenphysiologische Untersuchungen der körperlichen Ausdauerleistungsfähigkeit des Menschen.
K. Hofmann, Schorndorf 1972
- WETHE, W.H. (Hrsg.):
The Physiological effects of high altitude.
Proc. symp. held at Interlaken Sep. 1962.
Pergamon Press, Oxford/London usw. 1964
- WEIHE, W.H.: Biometeorologische Indizes für das Hochgebirge.
Arch. phys. Ther. 21: 501 (1969)

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich
Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte
Arbeit mit dem Titel:

"Vergleichende Untersuchungen über den Zeitverlauf
der erythropoetischen Reaktion nach Aderlaß und
Höhenexposition"

in dem Institut für Arbeitsphysiologie und Rehabilitations-
forschung Marburg unter Leitung von Herrn Prof. Dr. G.
Hildebrandt ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und
bei der Abfassung der Arbeit keine anderen, als die in
der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Fakultät
ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch
die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation
vorgelegt.

Marburg / Lahn, den 21. 1. 1975

E. A. Hildebrandt

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. med. G. Hildebrandt meinen herzlichen Dank aussprechen für die maßgebliche Anregung und Mithilfe bei der Fragestellung und den Vorarbeiten, für das konstante Interesse am Fortgang der Arbeit, das mit immer neuen Hinweisen für die Auswertung der Ergebnisse und die Gestaltung der Arbeit verbunden war, sowie für die Bereitstellung von Mitteln für Untersuchungsgerät und Versuchspersonenvergütung. Darüber hinaus sei hier noch einmal dankend erwähnt, daß mir Professor Dr. med. G. Hildebrandt Untersuchungsergebnisse seines Instituts bei Höhenaufenthalten im kleinen Walsertal zum Vergleich mit den Ergebnissen nach Aderlaß zur Auswertung zur Verfügung gestellt hat.

Auch Frl. H. Arnold und Frl. E. Gonnermann gilt mein besonderer Dank für die technische Ausführung der Abbildungen sowie Frau M. Fischer für Schreibarbeiten.

Lebenslauf

Am 6. 2. 1947 wurde ich als Sohn des Dr. med. Kurt Nunhöfer und seiner Ehefrau Dr. med. Hildegard Nunhöfer, geb. Patett, in Nürnberg geboren. Nach dem Tode meiner Mutter im Januar 1950 heiratete mein Vater die Ärztin Dr. med. Anneliese Lötterle. Während meiner Kindheit und Schulzeit lebte ich in Nürnberg bei den Eltern.

Vom September 1953 bis zum Juli 1967 besuchte ich die Rudolf-Steiner-Schule-Nürnberg. Ab der zehnten Klasse konnte ich hier zusätzlich an einer Ausbildung zum Möbeltischler teilnehmen. Die Facharbeiterprüfung legte ich am 15. 3. 1966 bei der Industrie- und Handelskammer Nürnberg ab, die Reifeprüfung für das Mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium am 21. 7. 1967 am Neuen Gymnasium Nürnberg.

Nach einem Krankenpflegepraktikum am Städt. Krankenhaus Nürnberg begann ich im Oktober 1967 in Marburg/L das Studium der Medizin. Hier legte ich an der Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg/L am 2. 10. 1968 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 24. 3. 1970 die Ärztliche Vorprüfung ab und bestand am 2. 8. 1973 das Staatsexamen.

Seit Oktober 1973 konnte ich mich am Institut für Arbeitsphysiologie und Rehabilitationsforschung unter der Anleitung von Prof. Dr. med. G. Hildebrandt vorwiegend meiner Dissertation widmen, zum Teil in Anstellung als Medizinalassistent zum Teil als freier wissenschaftlicher Mitarbeiter.

Kurt Nunhöfer

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Arndt, Barthelmai, Berendes, Bode, Bommer,
Braasch, Brück, Buchholz, Busch, Daume, Dimroth,
Dittrich, Dölle, Doss, Engelhardt, Exner, Friederich,
Ganz, Gerdes, Goebell, Graul, Hamelmann, Hardewig,
Havemann, Heinecker, Hensel, Heß, Heuser, Hildebrandt,
Hohorst, Hort, Ihm, Jacob, Jahnke, Kaffarnik, Karlson,
Klaus, Knauff, Koecke, Koransky, Korb, Kühnel, Mann,
Mannheim, Martini, Massarrat, Meyer-Bertenrath, Müller,
Nieth, Nultsch, Oehmig, Oepen, Petry, Portig, Pots,
Reim, Riecken, Remschmidt, Rodeck, Rohen, Schleyer,
Schmid, Schmitz-Moormann, Sekeris, Siegert, Solcher,
Spiegelberg, Straub, Strohmeier, Thoenes, Voss,
Walcher, Wehrmeyer, Wesemann, Wiegandt, Willenbockel.

